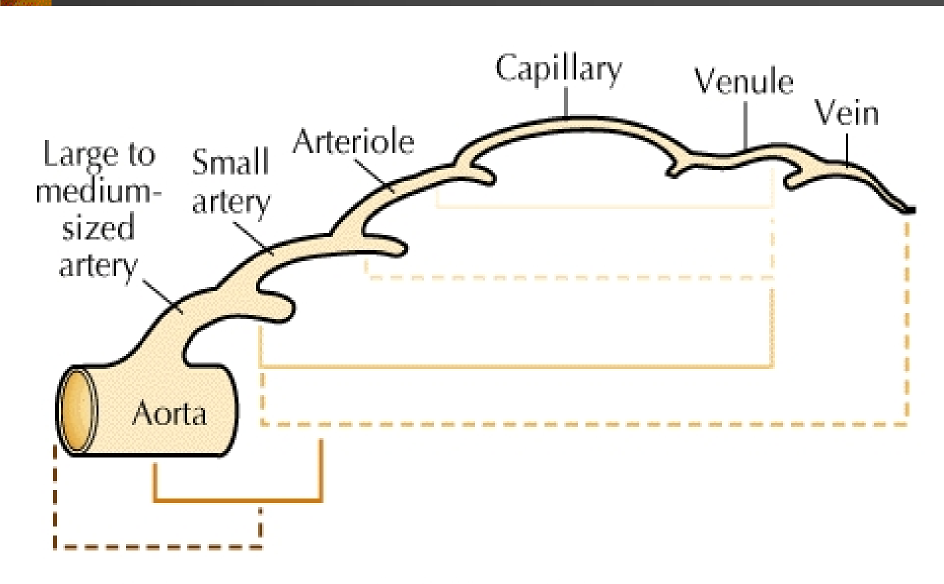
VASCULITIS SISTEMICAS



Dra. Roser Solans Laqué
Servicio de Medicina Interna.
Unidad enfermedades autoinmunes sistémicas
Hospital Universitario Vall d'Hebrón. Barcelona

CLASIFICACIÓN VASCULITIS

- Vasculitis de Gran Vaso:
  - Arteritis de la Temporal
  - Arteritis de Takayasu
- Vasculitis de Mediano Vaso:
  - PAN
  - Enfermedad de Kawasaki
- Vasculitis de Pequeño Vaso:
  - Vasculitis ANCA +
  - Vasculitis por hipersensibilidad: S-H



VASCULITIS DE GRANDES VASOS

- vasos afectos: Aorta y ramas principales
- histología similar:
  - panarteritis con infiltrado monocuclear
  - granulomas (linfocitos T y macrófagos)
- síndrome inflamatorio sistémico
- distinta edad de inicio
- distinta afección vascular
- patogenia común:
  - participación inmunidad celular y humoral
  - células presentadoras de antígenos
  - activación macrófagos
  - ausencia de autoanticuerpos específicos

Enfermedad de Kawasaki

Síndrome de Behçet

AR

Sifilis

TBC

Arteritis de Horton

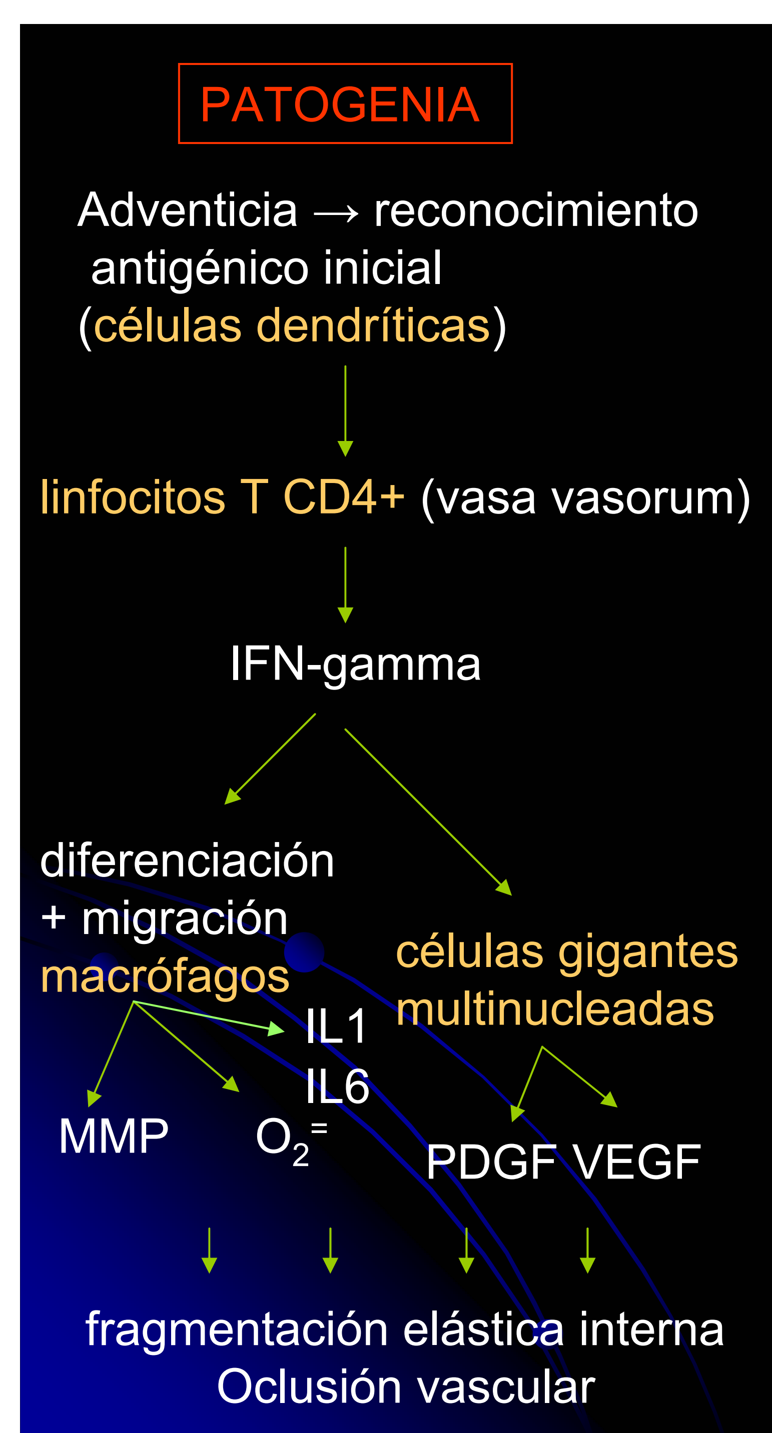
- edad inicio: > 50 años (80% > 70 años)
- ♀>♂: 3:1
- trombosis ocasional
- HLA-DR4
- principales arterias afectas: ramas A Carótida externa

A Temporal A Oftálmica A Ciliar posterior A Vertebral	Carótida interna Aorta A Subclavia A Braquiales A Abdominales A intracraneales

Arteritis de Takayasu

- edad inicio: 20-30 años
- ♀>♂: 7:1
- estenosis largas + dilatación difusa con formación de aneurismas
- trombosis frecuentes
- HLA-Bw52
- principales arterias afectas:

Aorta torácica
A Subclavia
A Carótida
Aorta abdominal
A renal
A pulmonar
A mesentéricas



A Adaptive Immune Responses in Giant-Cell Arteritis

Macrophage
Interleukin-6
Adventitia
T cell
Dendritic cell
Interleukin-1
Interferon-γ
Macrophage
Giant cell
Media
Metallo-proteinases
Reactive oxygen intermediates
Platelet-derived growth factor
Vascular endothelial growth factor

B Oxidative Damage

External elastic lamina
Macrophage
Lipid peroxidation
Reactive oxygen intermediates
Media
Neocapillary
Nitrotyrosine
Aldose reductase
Apoptosis
Internal elastic lamina

C Nonstenosing Arteritis

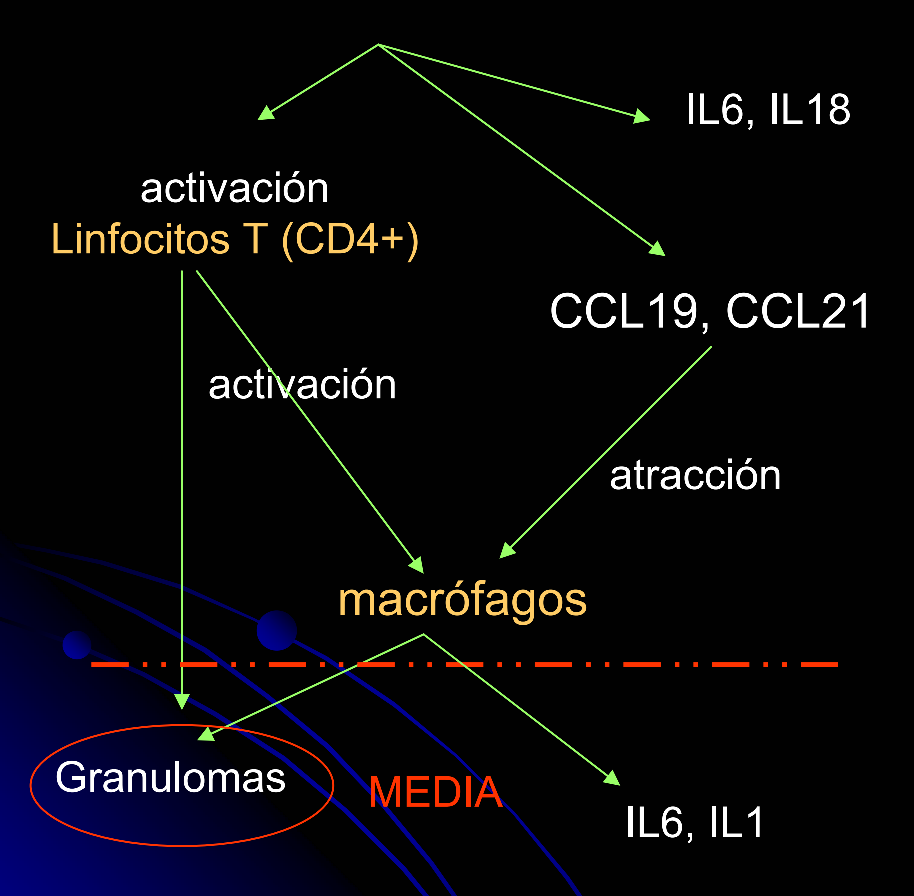
Adventitia
Macrophage
Interleukin-2
T cell
Interleukin-1
Interferon-γ
External elastic lamina
Interleukin-6
Media
Interferon-γ
Intima
Internal elastic lamina
Endothelial cells
Fibroblast growth factor 2
Normal lumen

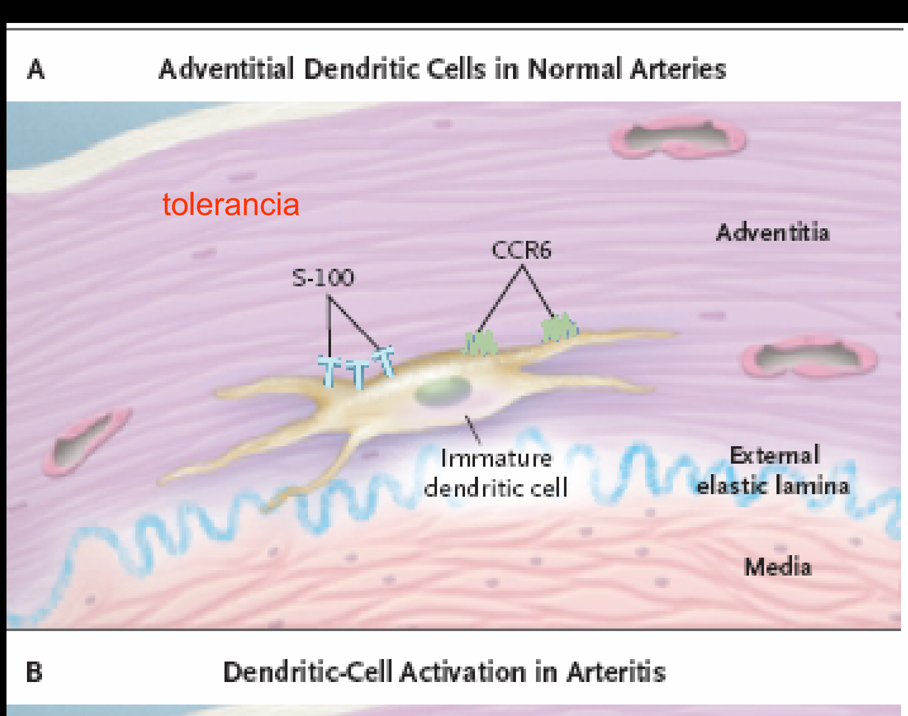
D Lumen-Occlusive Arteritis

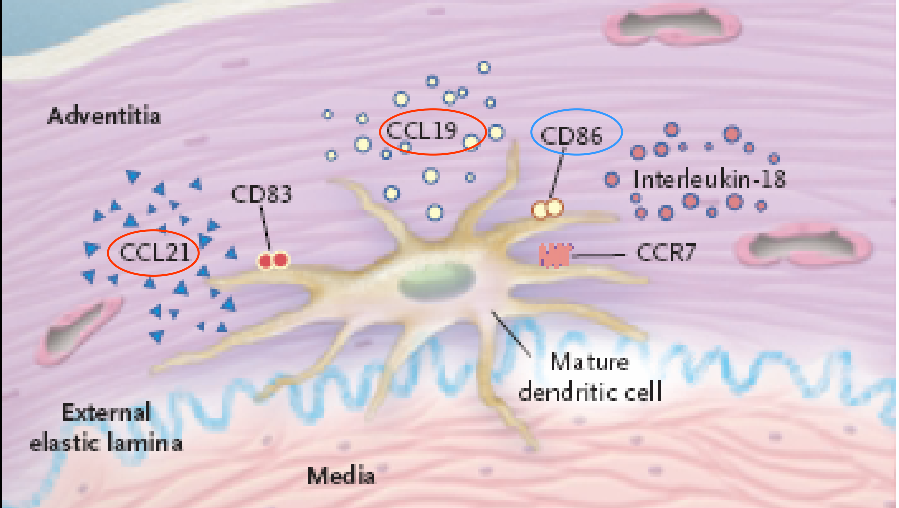
Macrophage
Adventitia
Interferon-γ
T cell
Platelet-derived growth factor
Giant cell
Media
Interferon-γ
Vascular endothelial growth factor
Myofibroblast migration and proliferation
Intima
Luminal stenosis
Interleukin-6
Interleukin-1

ADVENTICIA

Células dendríticas maduras o activadas
(presentadoras de antígeno)

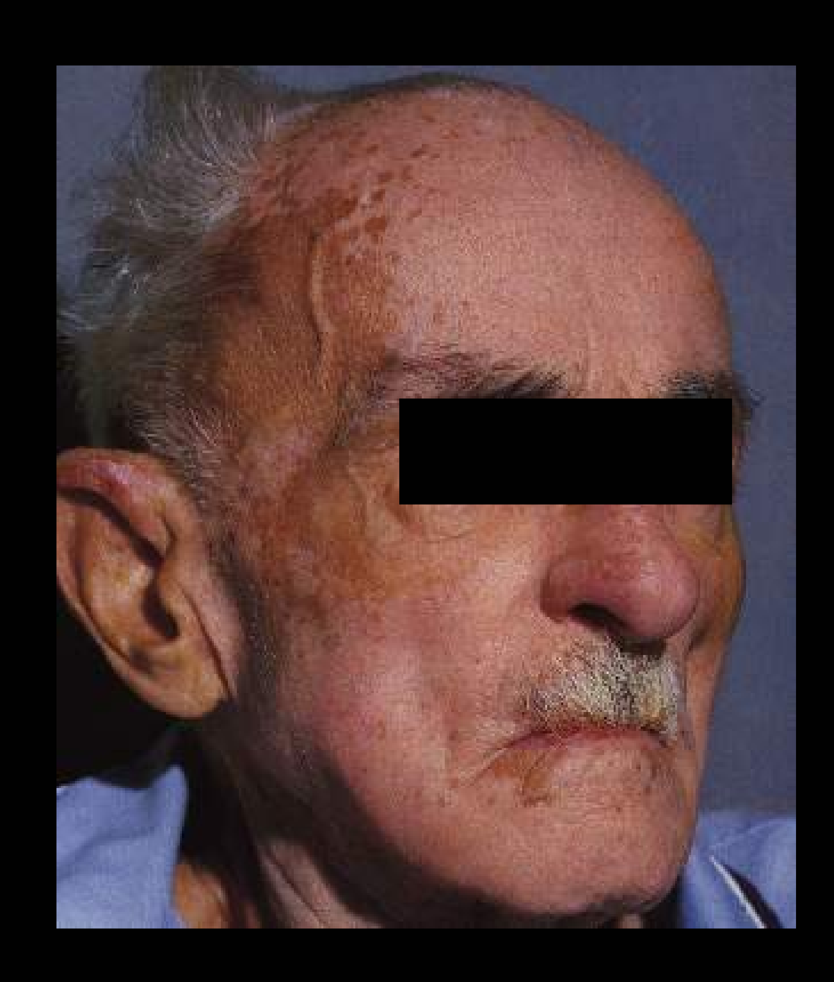






ARTERITIS DE HORTON

- vasculitis sistémica más frecuente en adultos > 50 años (80% > 70 a)
- incidencia
  - 15-25/100.000 (>50 a)
  - 42/100.000 (>80 a)
- prevalencia de 200/100.000 (>50 a)
  - 1,6% en estudios necrópsicos
- ♀:♂: 3-4/1
- latitud norte
- raza caucásica, agregación familiar (HLA-B8, HLA-DR4)



Nordborg E et al. Giant cell arteritis: epidemiological clues to its pathogenesis and update in its treatment. Rheumatology 2003.

Manifestaciones clínicas iniciales

- Isquémicas (60%):
  - Cefalea frontoparietal de reciente aparición (70%)
  - Claudicación mandibular: 40% (disgeusia, odinofagia)
  - Hiperestesia del cuero cabelludo
  - Alteraciones visuales (6-10% casos)

    amaurosis fugaz (44% pacientes con pérdida visión)

Exploración física



Hunder GG. Giant Cell Arteritis and Polymyalgia Rheumatica. Med Clin North Am 1997

Manifestaciones clínicas iniciales

- Alteraciones visuales:
  - Lesiones isquémicas del nervio óptico:
    - *Neuropatía isquémica anterior* (NOIA)
    - Neuropatía isquémica posterior
  - Lesiones retinianas isquémicas:
    - Oclusión de la arteria central de la retina
    - Oclusión de la arteria cilio-retinal
  - Infartos coroidales
  - Alteración de la motilidad extrínseca (diplopia)
  - Lesiones isquémicas del polo anterior
  - Alteraciones del diámetro pupilar

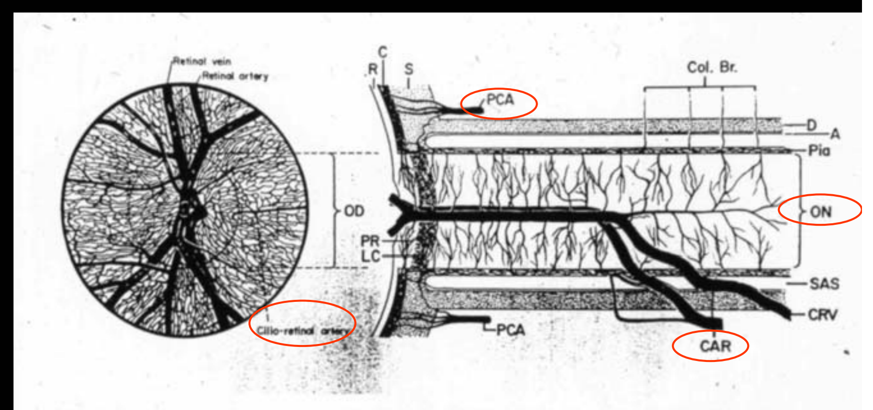


Figure 1. Schematic representation of blood supply of the optic nerve head and optic nerve. A, arachnoid; C, choroid; CAR, central retinal artery; Col. Br., collateral branches to the optic nerve; CRV, central retinal vein; D, dura; LC, lamina cribrosa; OD, optic disc; ON, optic nerve; PCA, posterior ciliary artery; PR, prelaminar region; R, retina, S, sclera; SAS, subarachnoid space. From Hayreh (1974d).

Criterios diagnósticos

- Edad > 50 años al inicio
- Cefalea de reciente aparición o de nuevas características
- Anormalidades en las arterias temporales
- VSG > 50 mm 1ª hora
- Biopsia de la AT: infiltrado mononuclear + granulomas

3 de 5 criterios: sensibilidad 93,5 % y especificidad 91%

Hunder GG, Bloch DA, Michel BA. The American College of Rheumatology criteria for the classification of giant cell arteritis. Arthritis Rheum 1990

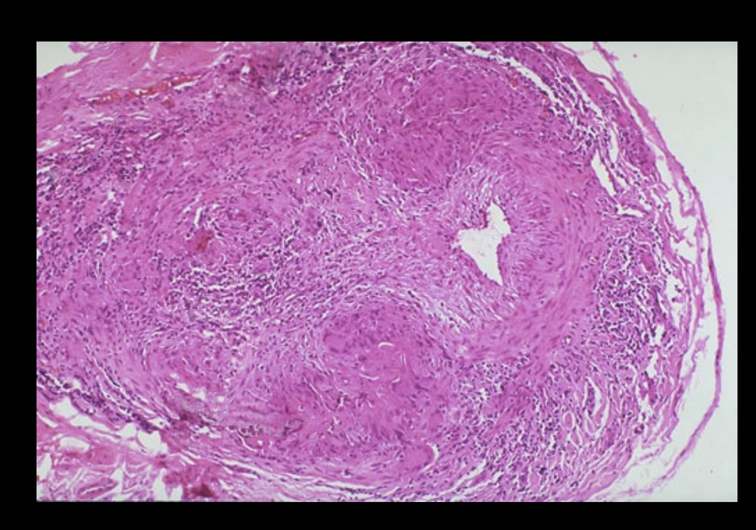
respuesta a corticoides

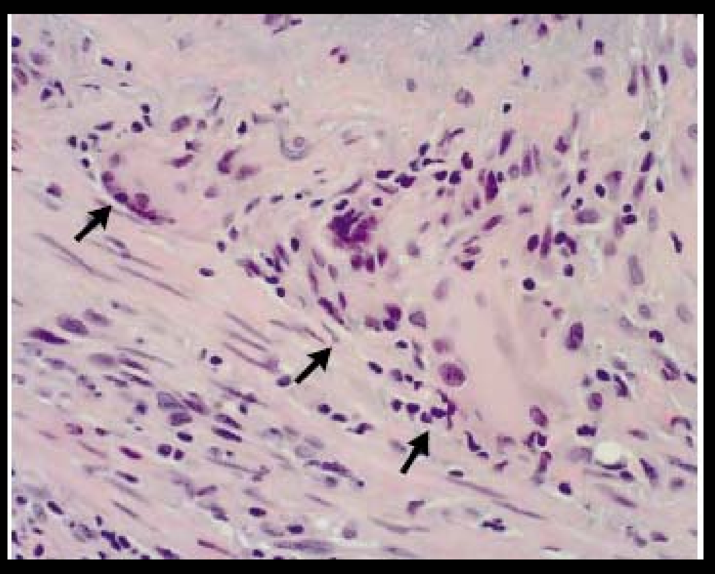
Biopsia Arteria Temporal

- falsamente negativa: 9-20% casos (biopsia contralateral: ↑ rendimiento diagnóstico un 3-6%)
- sensibilidad: 58-85%
- valor predictivo negativo: 76-92%
- complicaciones 0,5% casos (parálisis facial, necrosis cutánea)
- Indicaciones:
  - enfermos con sospecha clínica de ACG
  - enfermos con PMR y signos o síntomas de ACG
  - enfermos con PMR con mala respuesta al tratamiento

Biopsia Arteria Temporal: histopatología

- Panarteritis con granulomas y células gigantes
  - íntima: proliferación endotelial + fibrosis → oclusión lumen vascular
  - media: infiltrado de células gigantes e histiocitos con destrucción de la lámina elástica interna (excepcionalmente necrosis fibrinoide)
  - adventícia: infiltrado de células mononucleares y PMN, a veces en vasa vasorum, fibrosis





BSR and BHPR guidelines for the management of giant cell arteritis

Bhaskar Dasgupta[1], Frances A. Borg[1], Nada Hassan[1], Leslie Alexander[1], Kevin Barraclough[2], Brian Bourke[3], Joan Fulcher[4], Jane Hollywood[1], Andrew Hutchings[5], Pat James[4], Valerie Kyle[6], Jennifer Nott[7], Michael Power[8] and Ash Samanta[9] on behalf of the BSR and BHPR Standards, Guidelines and Audit Working Group

Rheumatology 2010;49:1594–1597

A patient >50 years of age presenting with the following features should raise suspicion of GCA:

- Abrupt-onset headache (usually unilateral in the temporal area).
- Scalp tenderness.
- Jaw and tongue claudication.
- Visual symptoms (including diplopia).
- Constitutional symptoms.
- Polymyalgic symptoms.
- Limb claudication.

Examination may show:

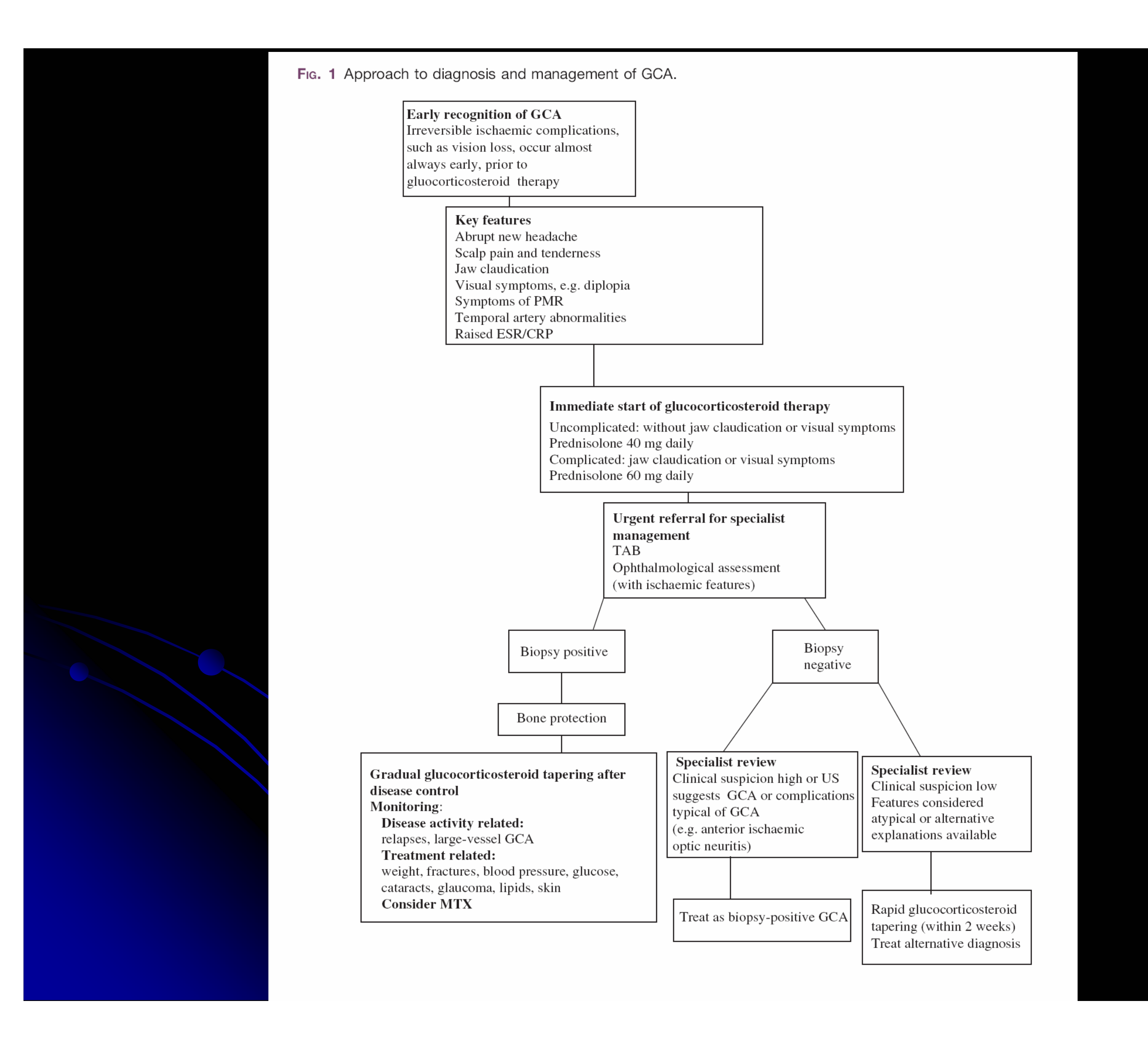
- Abnormal superficial temporal artery: tender, thickened with reduced or absent pulsation.
- Scalp tenderness.
- Transient or permanent visual loss.
- Visual field defect.
- Relative afferent papillary defect.
- Anterior ischaemic optic neuritis.
- Central retinal artery occlusion.

TAB can remain positive for 2–6 weeks after the commencement of treatment. It should be performed by a surgical unit experienced in regular TAB, and samples should be at least 1 cm in length. Contralateral biopsy is usually unnecessary.

TAB may be negative in some patients. They should be regarded as having GCA if there is a typical clinical picture and response to glucocorticosteroids.

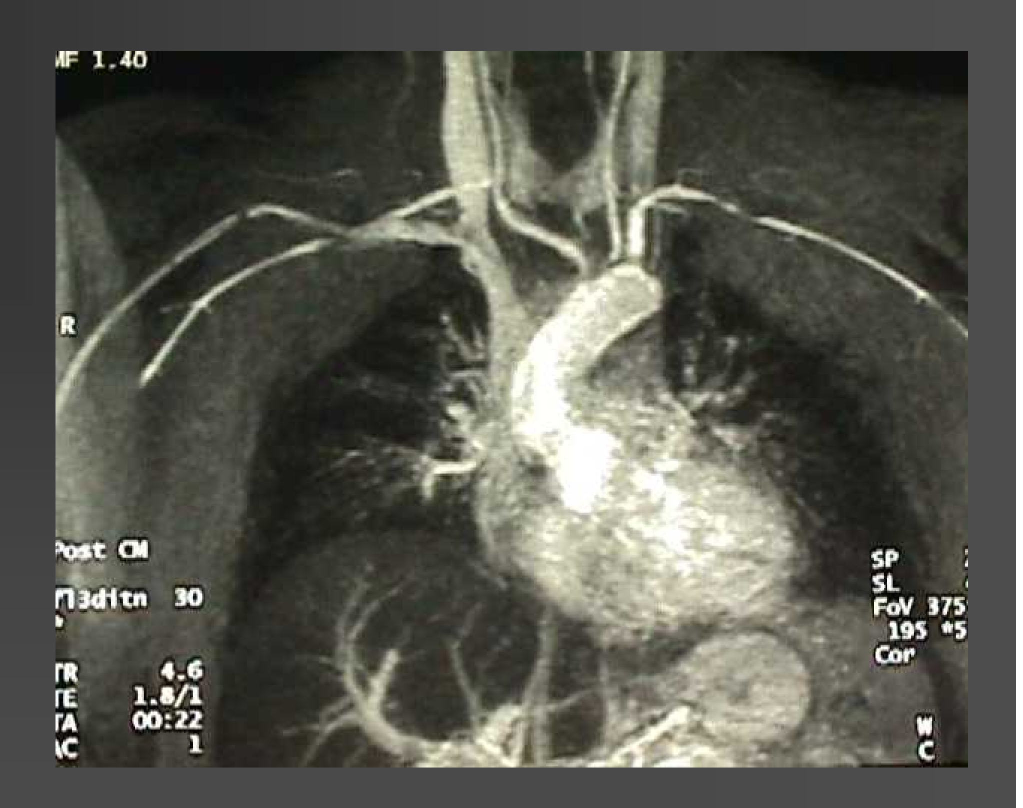
Suggested tapering regimen:

- 40–60 mg prednisolone continued until symptoms and laboratory abnormalities resolve (at least 3–4 weeks);
- then dose is reduced by 10 mg every 2 weeks to 20 mg;
- then by 2.5 mg every 2–4 weeks to 10 mg; and
- then by 1 mg every 1–2 months provided there is no relapse.


Fig. 1 Approach to diagnosis and management of GCA.

Arteritis de Takayasu

- Arteritis de origen desconocido descrita por Mikito Takayasu (1860-1938), Universidad de Kanazawa, Japón, en 1908:
  - Mujer de 21 años con disminución de la visión y ausencia de pulsos carotídeos
  - Anastomosis arteriovenosas retinirananas peripapilares
  - Ausencia de pulsos en EESS



J Clin Pathol 2002; 481-86

Arteritis de Takayasu

- Enfemedad crónica, idiopática, inflamatoria, que afecta a las As con capa elástica y *vasa vasorum*, como la aorta y la porción proximal de sus ramas principales, y las As pulmonares

- Las arterias periféricas con capa muscular, sin elástica, no se afectan

- más frecuente en mujeres en edad fértil
- incidencia estimada de 2-6 casos por millón de habitantes/ año



Mikito Takayasu,1908

Arteritis de Takayasu (AT) : histopatología

- AT se caracteriza por la presencia de un infiltrado inflamatorio granulomatoso que afecta a todas las capas de la pared arterial, incluyendo:
  - Engrosamiento fibroso de la íntima ± lesiones ateromatosas
  - Destrucción de la capa media muscular y de la capa elástica
  - Marcado infiltrado celular + fibrosis colágena de la media
  - Engrosamiento fibrótico de la adventicia

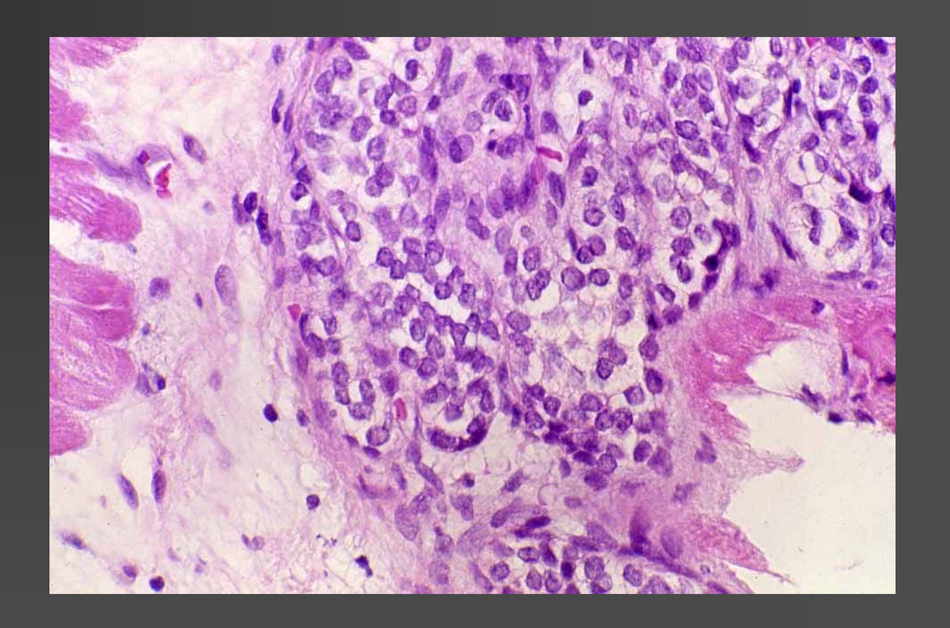
Arteritis de Takayasu : histopatología

- infiltrado celular alrededor de los *vasa vasorum* (linfocitos, histiocitos)
- neovascularización de la intima

→ destrucción de la pared arterial → reemplazamiento por tejido fibroso → estenosis → trombosis → formación de aneurismas

Arteritis de Takayasu : histopatologia

- Fase aguda:
  - vasa vasoritis en la adventicia
  - Infiltrado linfocitario en la media ± células gigantes con revascularización
  - Engrosamiento intimal
- Fase crónica:
  - fibrosis con destrucción de la capa elástica



Arteritis de Takayasu : diagnóstico clínico

- Clínicamente se distinguen 3 fases:
  - 1ª: prodrómica ► síntomas inespecíficos (fiebre, fatiga, mal estado general)
  - 2ª: inflamatoria ► ↑VSG, PCR
  - 3ª: crónica “burned out” ► los síntomas clínicos reflejan la presencia de isquemia en extremidades u órganos, debida a estenosis gradual de las arterias afectadas “enfermedad sin pulso”

Arteritis de Takayasu : síntomas clínicos

- Disminución o ausencia de pulsos (84-96%) ± claudicación y diferencia tensional en ESS
- Soplos vasculares (80-94%): carótida, subclavia, abdominales
- HTA (33-83%): estenosis A renal 28-75%
- Retinopatía (30%)
- Síntomas neurológicos: vértigo postural, convulsiones, amaurosis
- Regurgitación aórtica (20-24%)
- ICC, regurgitación aórtica, miocardiopatía dilatada

J Clin Pathol 2002

Arteritis de Takayasu : síntomas clínicos

- Isquemia miocárdica
- Dolor torácico
- Carotodinia
- Cefalea
- Eritema nodoso
- Afección de la arteria pulmonar
- Afección ocular: edema corneal, infiltrados algodonosos retinianos, hemorragias, microaneurismas, NOIA, hemorragia vitrea (Eye 2004)

Criterios diagnósticos de Ishikawa’s (1988)

- criterio obligatorio :
  - < 40 años al diagnóstico/inicio de los signos/síntomas característicos
- 2 criterios mayores :
  - Estenosis moderada de la A subclavia izquierda y derecha
- 9 criterios menores:
  - ↑ VSG
  - carotidinia o dolor a la palpación carotídea
  - Hipertensión
  - Regurgitación aórtica o ectasia anulo-aórtica
  - Lesión As pulmonares
  - Lesión de la A carótida común izquierda
  - Lesión distal del tronco braquiocefálico
  - Afección de la aorta torácica descendente
  - Afección de la aorta abdominal

Criterio obligatorio + 2 mayores o 1 mayor + 2 o más menores o 4 menores : 84% sensibilidad

Criterios diagnósticos de la ACR (1990)

- Edad < 40 años al inicio de la enfermedad
- Claudicación de extremidades (especialmente superiores)
- Disminución del pulso braquial
- Diferencia TA sistólica > 10 mm Hg entre ambas EESS
- Soplo audible en As subclavias o aorta
- Alteraciones arteriográficas: estrechamiento u oclusion de la aorta o de sus ramas principales, o de la parte proximal de las grandes arterias de las extremidades inferiores o superiores

3 de 6 criterios: 90.5% sensibilidad, 97.8% especificidad

Criterios diagnósticos de Sharma (1995)

- 3 criterios mayores:
  - Lesión media A subclavia izquierda
  - Lesión media A subclavia derecha
  - Signos y síntomas característicos de al menos 1 mes de duración

- 10 criterios menores:
  - ↑ VSG (> 20 mm)
  - Hipertensión (> 140/90 braquial o 160/90 poplítea)
  - Regurgitación aórtica o ectasia anulo-aórtica
  - Lesión arteria pulmonar
  - Lesión A carótida común izquierda
  - Lesión distal del tronco braquiocefálico
  - Lesión de la aorta torácica descendente
  - Lesión de la aorta abdominal
  - Lesión A coronarias (< 30 años, no DM y/o DL)

2 criterios mayores y 2 menores o 4 menores: 92.5% sensibilidad, 95% especificidad

Arteritis de Takayasu : Diagnóstico

- Diagnóstico a menudo difícil en la fase inicial sistémica "prepulseless stage", dado que las manifestaciones son inespecíficas ► retraso diagnóstico de meses a años

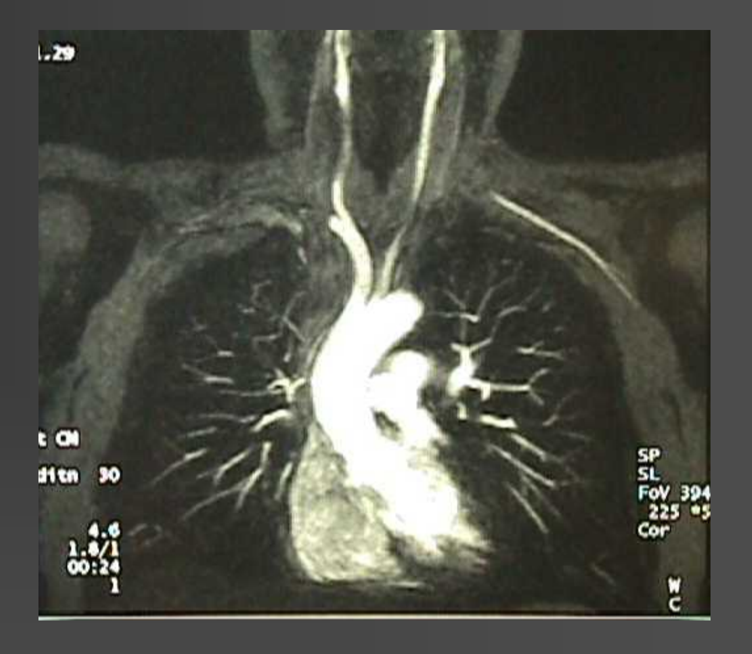
- Confirmación diagnóstica:
  - La arteriografía es la prueba diagnóstica princeps
  - El TAC y la RMN pueden evidenciar engrosamiento mural de la aorta y disminución de la luz vascular
  - El Doppler es útil para valorar y monitorizar el curso de la enfermedad a nivel de As carótidas y subclavias, pero carece de utilidad para valorar la aorta
  - Confirmación histológica

- Parámetros adicionales : VSG, PCR

Arteritis de Takayasu : Arteriografía

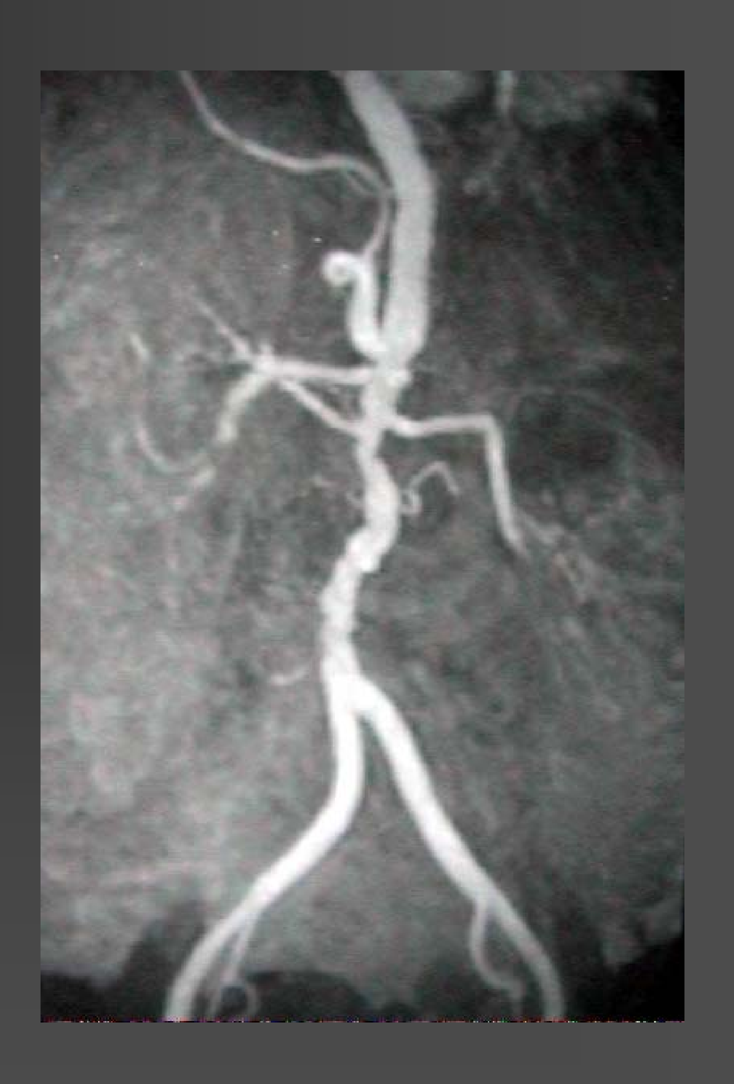
- Arteriografía : lesiones multifocales
  - Hallazgos característicos (última fase de la enfermedad):
    - Estenosis arteriales segmentarias largas, lisas
    - Irregularidad u oclusión franca de la luz arterial
    - Dilataciones aneurismáticas
  - Desventajas:
    - Permite visualizar solo la luz arterial, y por ello permite detectar anormalidades de los vasos del arco aórtico y/o aorta en la fase avanzada de la enfermedad
    - La ausencia de cambios en la luz arterial no excluye la posibilidad de que exista afección vascular en la fase inicial o sistémica
  - Esencial para planificar la reparación quirúrgica: bypass y/o angioplastia percutánea transluminal





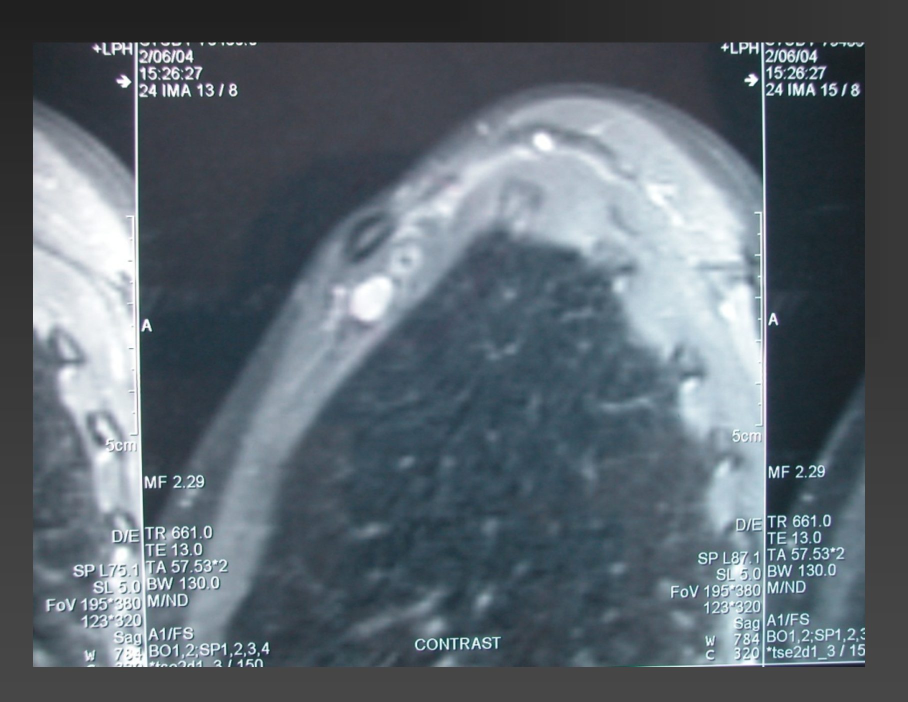
4.6
1.8/1
00:24
1
SP
SL
Cor
W
C

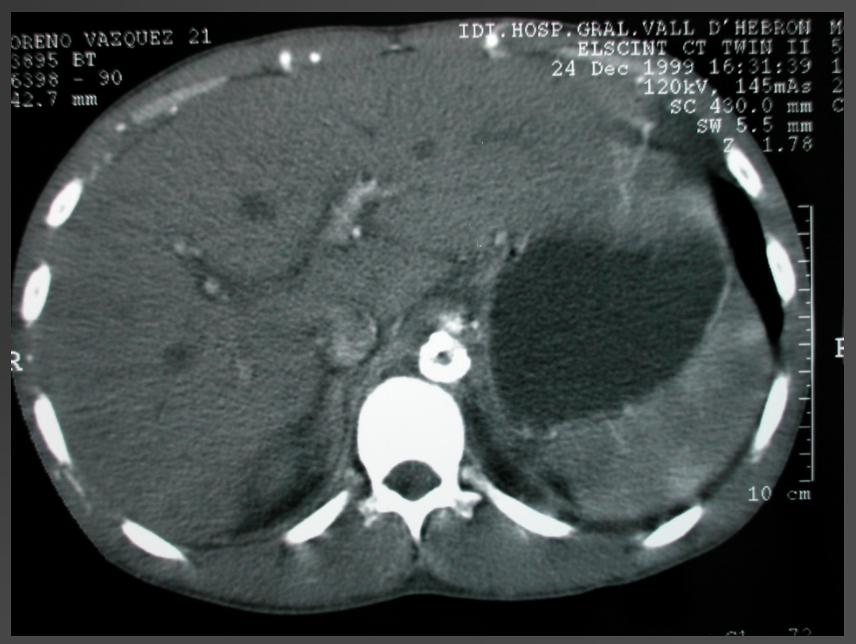

167
-06-2001



Arteritis de Takayasu : TAC, RMN y ultrasonografía

- Todos son capaces de detectar cambios murales de la aorta y de sus ramas principales, facilitando el diagnóstico y seguimiento post-tratamiento
- Duplex → permite detectar engrosamiento mural y cambios del flujo vascular → ideal para el seguimiento de la afección carotídea y de As renales
- Angio-TAC → permite detectar engrosamiento mural en fases iniciales de la enfermedad
- RMN → permite detectar inflamación de la pared arterial en la fase activa de la enfermedad, en la fase crónica, y en las recidivas valorando con detalle los componentes de la pared vascular engrosada


+LPH
2/06/04
15:26:27
24 IMA 13 / 8
A
5cm
MF 2.29
D/E
TR 661.0
TE 13.0
SP L75.1
TA 57.53*2
SL 5.0
BW 130.0
FoV 195*380
M/ND
123*320
Sag
A1/FS
BO1,2;SP1,2,3,4
CONTRAST
+LPH
2/06/04
15:26:27
24 IMA 15 / 8
A
5cm
MF 2.29
D/E
TR 661.0
TE 13.0
SP L87.1
TA 57.53*2
SL 5.0
BW 130.0
FoV 195*380
M/ND
123*320
Sag
A1/FS
W 784
C 320
*tse2d1_3 / 15

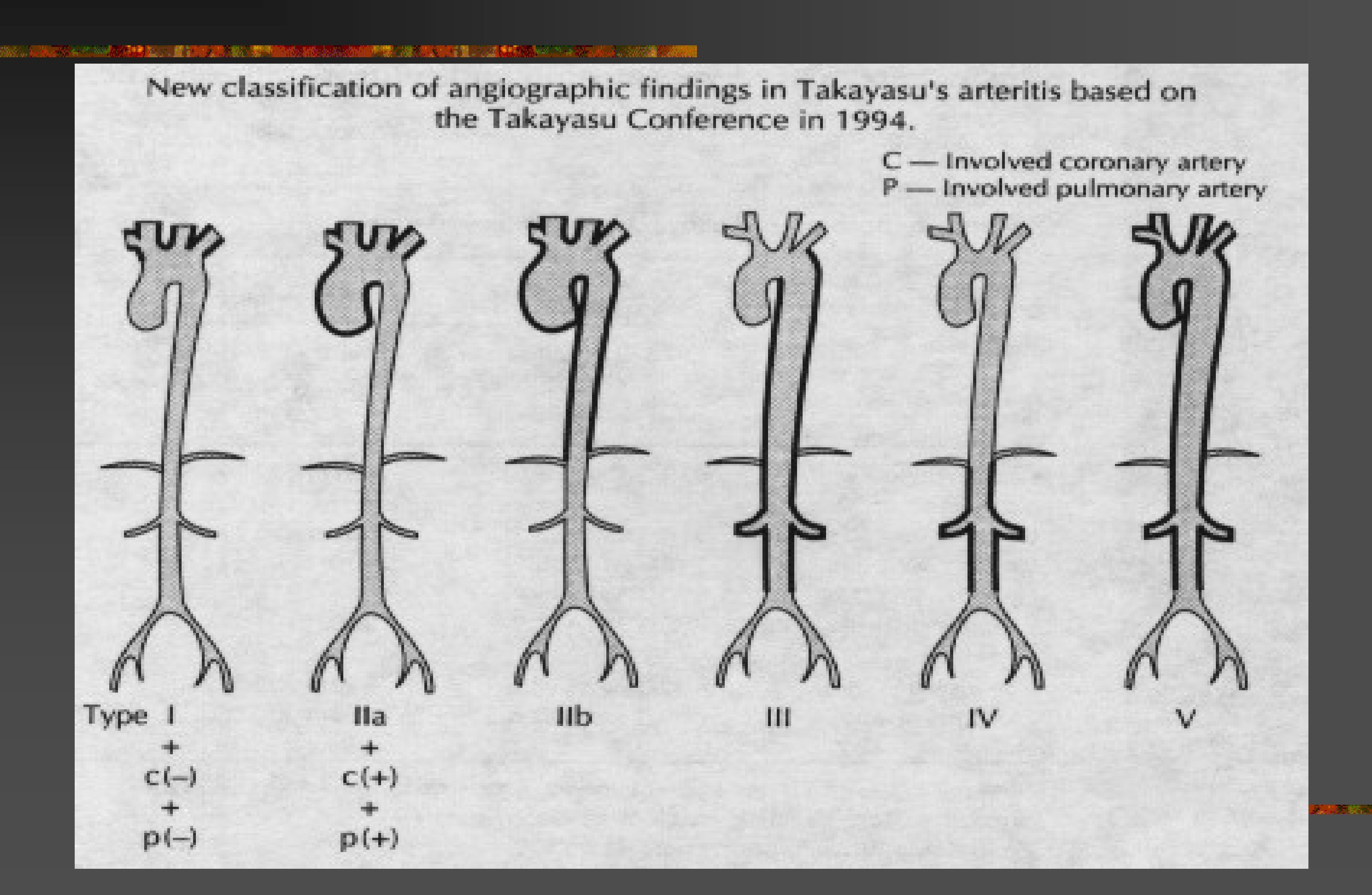

ORENO VAZQUEZ 21
3895 BT
6398 - 90
42.7 mm
IDI.HOSP.GRAL.VALL D'HEBRON
ELSCINT CT TWIN II
24 Dec 1999 16:31:39
120kV, 145mAs
SC 430.0 mm
SW 5.5 mm
Z 1.78
R
10 cm

Clasificación angiográfica de la Arteritis de Takayasu. Takayasu Conference 1994

Tipo	Afección vascular
Tipo I	Ramas del arco aórtico
Tipo IIa	Aorta ascendente, arco aórtico y sus ramas
Tipo IIb	Aorta ascendente, arco aórtico y sus ramas, aorta torácica descendente
Tipo III	Aorta torácica descendente, aorta abdominal, y/o As renales
Tipo IV	Aorta abdominal y/o As renales
Tipo V	Hallazgos mixtos tipos IIb y IV

Según esta clasificación, la afección de las arterias coronarias o pulmonares se indica como C (+) o P (+), respectivamente.

AT: clasificación basada en los hallazgos angiográficos



Arteritis deTakayasu : diagnóstico diferencial

- Aortitis tuberculosa : erosión de la pared aórtica ► aneurismas verdaderos o falsos en la aorta descendiente torácica y abdominal.
- Aortitis sifilítica ► aneurismas saculares de la aorta ascendente o del arco aórtico, calcificación, no estenosis. Aorta torácica descendente respetada.
- Espondilitis anqilopoyética ► afecta típicamente a la aorta proximal, inmediatamente por encima de los senos de Valsalva
- Displasia fibromuscular ► afecta vasos de pequeño y mediano tamaño, no inflamatoria
- ACG ► afecta a la aorta y sus ramas en 15% de los pacientes, a menudo acompañada por PMR

Arteritis de Takayasu : tratamiento médico

- Tratamiento sistémico en la fase activa de la enfermedad

- Corticosteroides (prednisona 1 mg/Kg/día) inicialmente, con disminución progresiva cuando mejoran los síntomas clínicos y se normalizan las alteraciones analíticas

- Tratamiento inmunosupresor (methotrexate 0.3 mg/Kg/semana, micofenolato mofetil 2g/día, ciclofosfamida 1.5-2 mg/kg/día) si no hay buena respuesta al tratamiento inicial, sólo o en combinación con corticoesteroides

- Efectividad del tratamiento médico : discutible → respuesta difícil de valorar porque no existen parámetros que indiquen actividad o remisión de la enfermedad

Arteritis de Takayasu : tratamiento quirúrgico

- Hasta 1/3 de los pacientes con enfermedad crónica avanzada pueden requerir tratamiento quirúrgico paliativo o para prevenir complicaciones isquémicas

- No existe evidencia respecto al momento más adecuado para efectuar la intervención, la eficacia y duración de los procedimientos reconstructivos, y la reducción de la tasa de mortalidad en función del tratamiento quirúrgico

,

- La cirugía debe ser evitada en la fase activa (inflamatoria) de la enfermedad

- Se recomienda, si es posible, que la cirugía paliativa se efectúe sólo en las fases quiescentes de la enfermedad

Arteritis de Takayasu : tratamiento quirúrgico

- El by-pass es el procedimiento quirúrgico de elección para las lesiones oclusivas, siendo preferibles los injertos autólogos
- Debe practicarse una arteriografía preoperatoria para seleccionar cuidadosamente el área no afectada para practicar el by-pass y evitar la aparición de estenosis o aneurismas en la zona de anastomosis
- Debe evitarse la práctica de anastomosis en áreas que se afecten con frecuencia : la aorta ascendente es el lugar preferido para las anastomosis proximales
- Es fundamental el seguimiento prolongado y meticuloso de los pacientes, ya que los aneurismas anastomoticos y las estenosis aparecen con frecuencia

Arteritis de Takayasu : tratamiento quirúrgico

- Algunas situaciones requieren tratamiento quirúrgico precoz:
  - Hipertensión incontrolable
  - Insuficiencia renal secundaria a estenosis de la A renal o a estenosis aórtica
  - Isquemia intestinal crónica
  - regurgitación aórtica severa
  - Isquemia coronaria progresiva

Arteritis de Takayasu : tratamiento quirúrgico

- La intervención quirúrgica profiláctica se halla indicada en pacientes con estenosis hemodinámicamente significativas de la arteria innominada o de las arterias carotídeas, ya que la isquemia cerebral es la complicación más grave

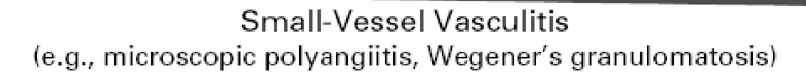
- La revascularización quirúrgica debe considerarse en pacientes que presenten isquemia vascular crítica con mala respuesta al tratamiento médico, en los que la angioplastia no esté indicada o no sea posible

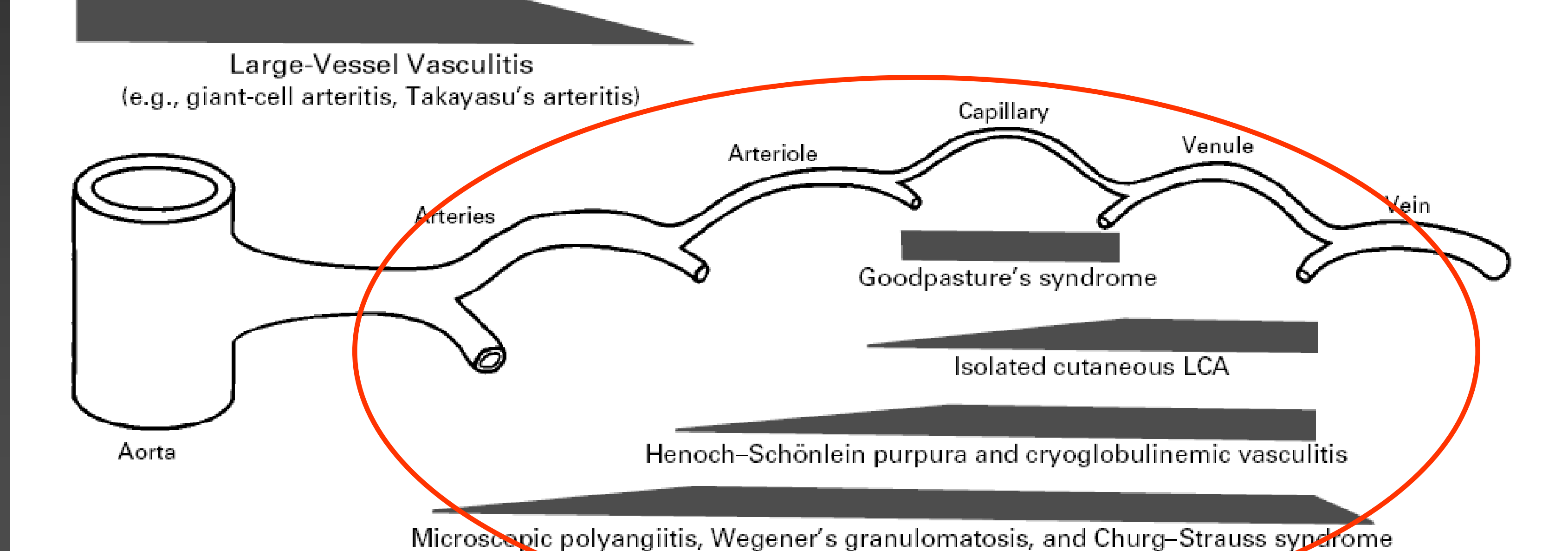
Arteritis de Takayasu : tratamiento endovascular

- Riesgo aceptable y elevada tasa de éxitos, pero con resultados a largo plazo desconocidos
- Sustituto lógico del tratamiento quirúrgico, especialmente en pacientes de elevado riesgo quirúrgico
- La angioplastia percutánea transluminal habitualmente se practica en estenosis aórticas y renales con una tasa de éxito del 85-95% de los casos y re-estenosis hasta en el 30% de los casos a los 2 años

Arteritis de Takayasu : monitorización

- Clínica:
  - Fiebre
  - dolor/sensibilidad en trayecto de grandes arterias (carótida, femorales)
  - Hipertensión arterial
  - Otros síntomas: claudicación, TIA, visión borrosa
- Laboratorio:
  - VSG, PCR, fibrinógeno
  - función renal
- Imagenes:
  - Angiografía o angioTAC o angioRMN a los 0, 6 y 12 meses y anualmente
  - Ecografia anual


Small-Vessel Vasculitis
(e.g., microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis)
Medium-Sized-Vessel Vasculitis
(e.g., polyarteritis nodosa, Kawasaki's disease)
Large-Vessel Vasculitis
(e.g., giant-cell arteritis, Takayasu's arteritis)


Capillary
Arteriole
Venule
Arteries
Vein
Aorta
Goodpasture's syndrome
Isolated cutaneous LCA
Henoch–Schönlein purpura and cryoglobulinemic vasculitis
Microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis, and Churg–Strauss syndrome

Purpura de Shönlein-Henoch

- Vasculitis por hipersensibilidad mediada por inmunocomplejos
- púrpura palpable EEII
- artralgias/artritis (80%)
- dolor abdominal cólico (60%), HDA (30%)
- hematuria + proteinuria (40%), insuficiencia renal (10-20%)
- 30-70% precedida por proceso infeccioso (vías respiratorias, vía urinaria)



- Vasculitis leucocitoclástica necrotizante
- Depósitos de inmunocomplejos Ig A ± C3, en vénulas, capilares y arteriolas
- GN mesangioproliferativa ± depósitos de IgA
- ↑ IgA sérica

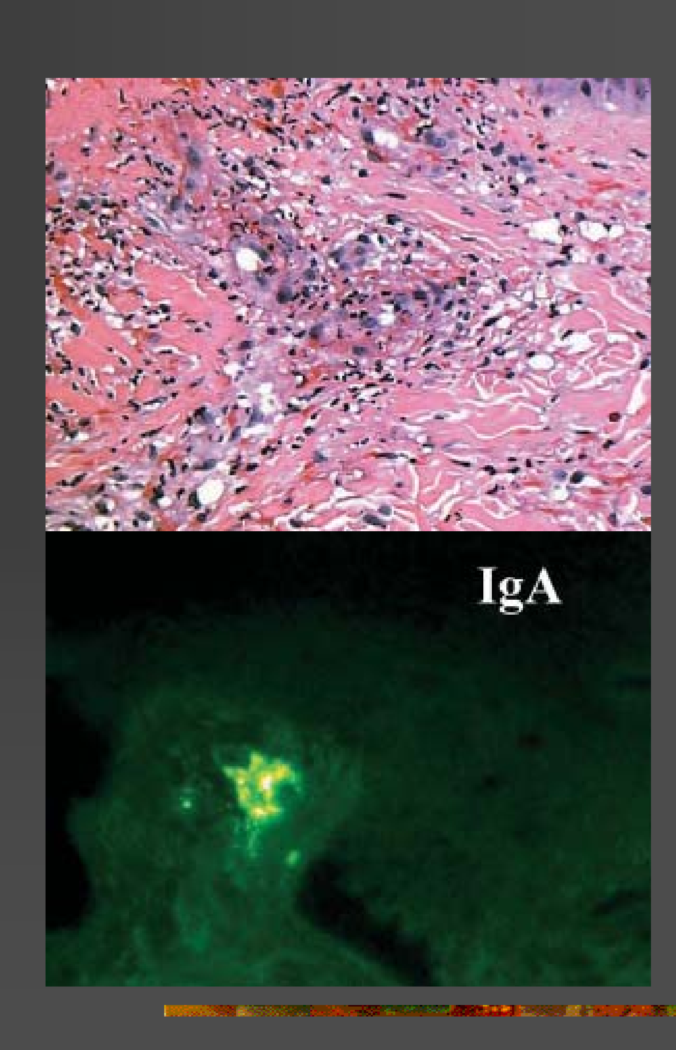


Table 5. Differential diagnostic features of small vessel vasculitides

	Henoch–Schönlein purpura	Cryoglobulin. vasculitis	MPA	WG	CSS
IgA immune deposits in vessels	+	–	–	–	–
IgG immune deposits in vessels	–	+	–	–	–
Cryoglobulins in blood and vessels	–	+	–	–	–
Hepatitis C viral genomes in blood[b] and vessels	–	HCV-RNA	–	–	–
ANCA in blood	–	–	MPO-ANCA	PR3-ANCA	(+)[a]
Missing Ig deposits ('pauci-immune')	–	–	+	+	+/–
Necrotizing granulomas	–	–	–	+ [c]	+ [c]
Asthma/eosinophilia (>10%)	–	–	–	–	+

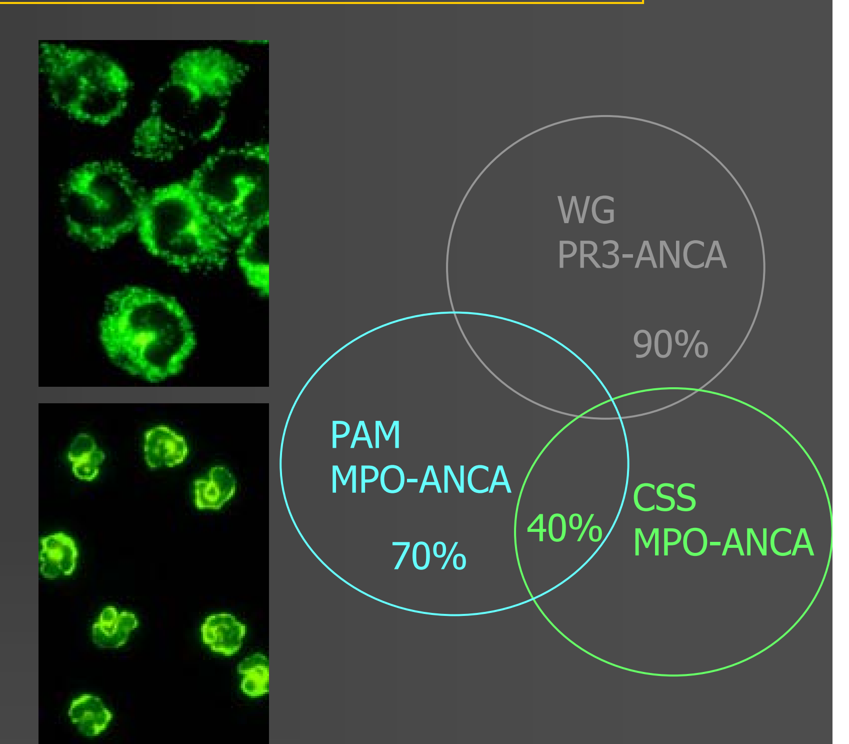
[a]In about 30% of patients MPO-ANCA or PR3-ANCA were detected.
[b]Or in the cryoprecipitates.
[c]In particular in the respiratory tract.

Vasculitis asociadas a ANCA
Definición

Table 1. Chapel Hill Consensus Conference definitions of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis, and Churg-Strauss syndrome (6)

Polyarteritis nodosa (classic polyarteritis nodosa)	Necrotizing inflammation of medium-sized or small arteries without glomerulonephritis or vasculitis in arterioles, capillaries, or venules
Microscopic polyangiitis (microscopic polyarteritis)	Necrotizing vasculitis, with few or no immune deposits, affecting small vessels (i.e., capillaries, venules, or arterioles). *Necrotizing arteritis involving small and medium-sized arteries may be present. Necrotizing glomerulonephritis is very common. Pulmonary capillaritis often occurs.*
Wegener's granulomatosis	Granulomatous inflammation involving the respiratory tract, and necrotizing vasculitis affecting small to medium-sized vessels (e.g., capillaries, venules, arterioles, and arteries). *Necrotizing glomerulonephritis is common.*
Churg-Strauss syndrome	Eosinophil-rich and granulomatous inflammation involving the respiratory tract, and necrotizing vasculitis affecting small to medium-sized vessels, and associated with asthma and eosinophilia.

Jenette JC et al. Nomeclature of systemic vasculitis: proposal of a international consensus conference. Arthritis Rheum 1994



Van del Woude et al. Antibodies against neutrophils and monocytes: tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis. Lancet 1985

Savige J. International consensus statement on testing and reporting of ANCA. Am J Clin Pathol1999

Etiopatogenia vasculitis ANCA +

- Fármacos:
  - Propiltiouracilo
  - Hidralazina
  - Penicilamina
  - Alopurinol
  - minociclina

Heeringa P and Tevaert C JW. Pathophisiology of ANCA-associated vasculitides: Are ANCA really pathogenic ? Kidney Intern 2004

- Infecciones
- Predisposición genética:
  - HLA DR2, DR1-DQw1 y DR9 (WG)
  - Déficit α1-antitripsina (fenotipo PiZZ, autosómico recesivo)
- Factores ambientales:
  - silice

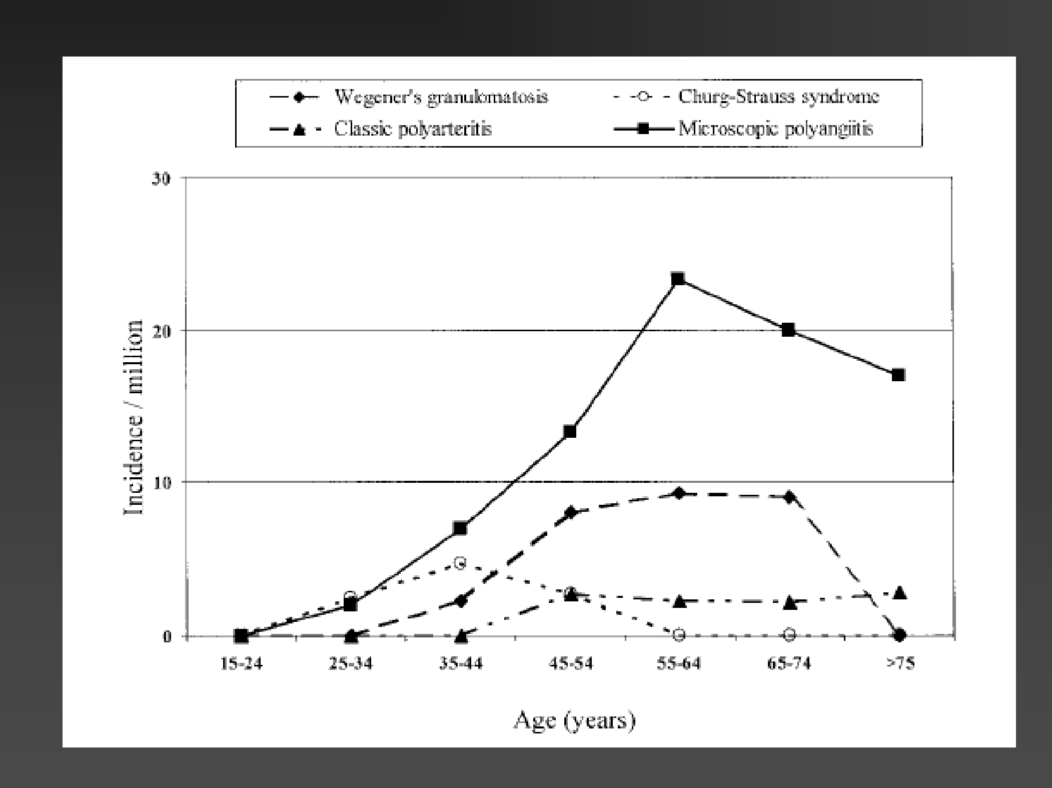
Harper L and Savage COS. Pathogenesis of ANCA-associated systemic vasculitis. J Pathol 2000

Choy HK et al. Drugs-associated ANCA vasculitis. Arthritis Rheum 2000

Savage COS et al. New findings in pathogenesis of ANCA-associated vasculitis. Curr Opin Rheumatol 2002

The Epidemiology of the Primary Systemic Vasculitides in Northwest Spain: Implications of the Chapel Hill Consensus Conference Definitions

MIGUEL A. GONZALEZ-GAY,[1] CARLOS GARCIA-PORRUA,[1] JOSE GUERRERO,[1] PILAR RODRIGUEZ-LEDO,[1] AND JAVIER LLORCA[2]



Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research)
Vol. 49, No. 3, June 15, 2003, pp 388–393

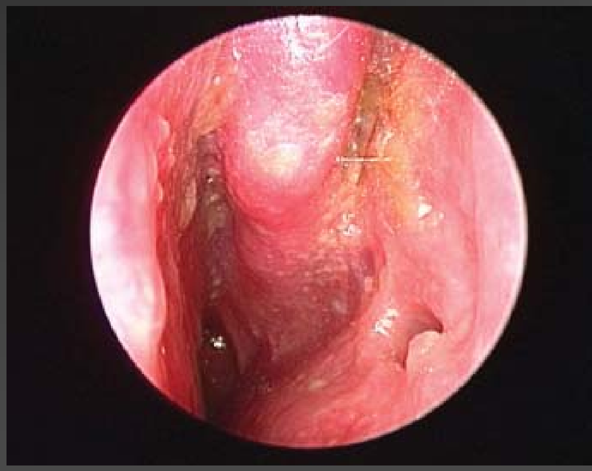
Frecuencia:
WG > PAM > SCS
Incidencia:

- GW: 10 casos/millón habitantes/año (H>M, 1.7/1)
- PAM: 2-4.6 casos/millón habitantes/año (H>M, 3/2)
- SCS:2-6 casos/millón habitantes/año (H>M, 1.5/1)

Granulomatosis de Wegener











Features of Wegener's granulomatosis

Expert Reviews in Molecular Medicine 2005 Published by Cambridge University Press

Poliangeitis microscópica

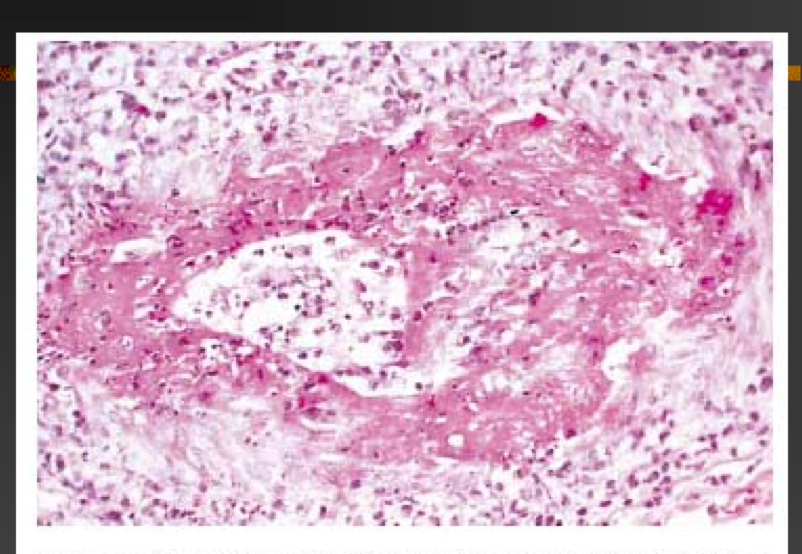


Figure 2. Necrotizing Arteritis in a Small Epineural Artery in a Nerve-Biopsy Specimen from a Patient with Microscopic Polyangiitis.

The muscularis is completely destroyed by fibrinoid necrosis that extends into the perivascular tissue. (Hematoxylin and eosin, ×300.)

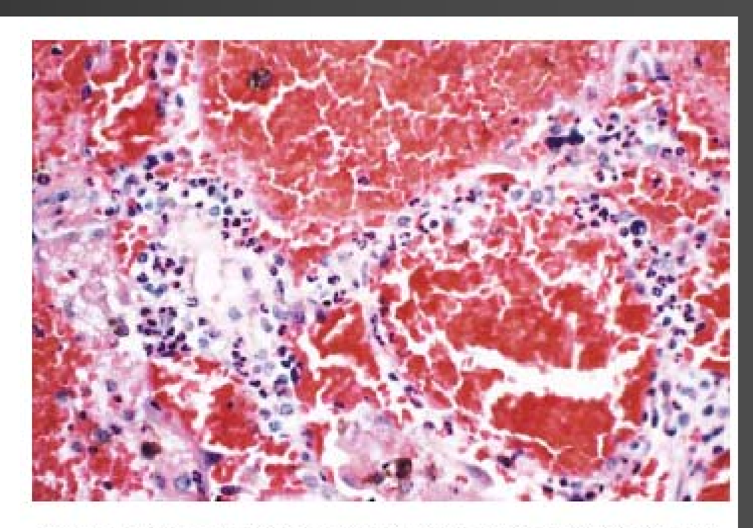


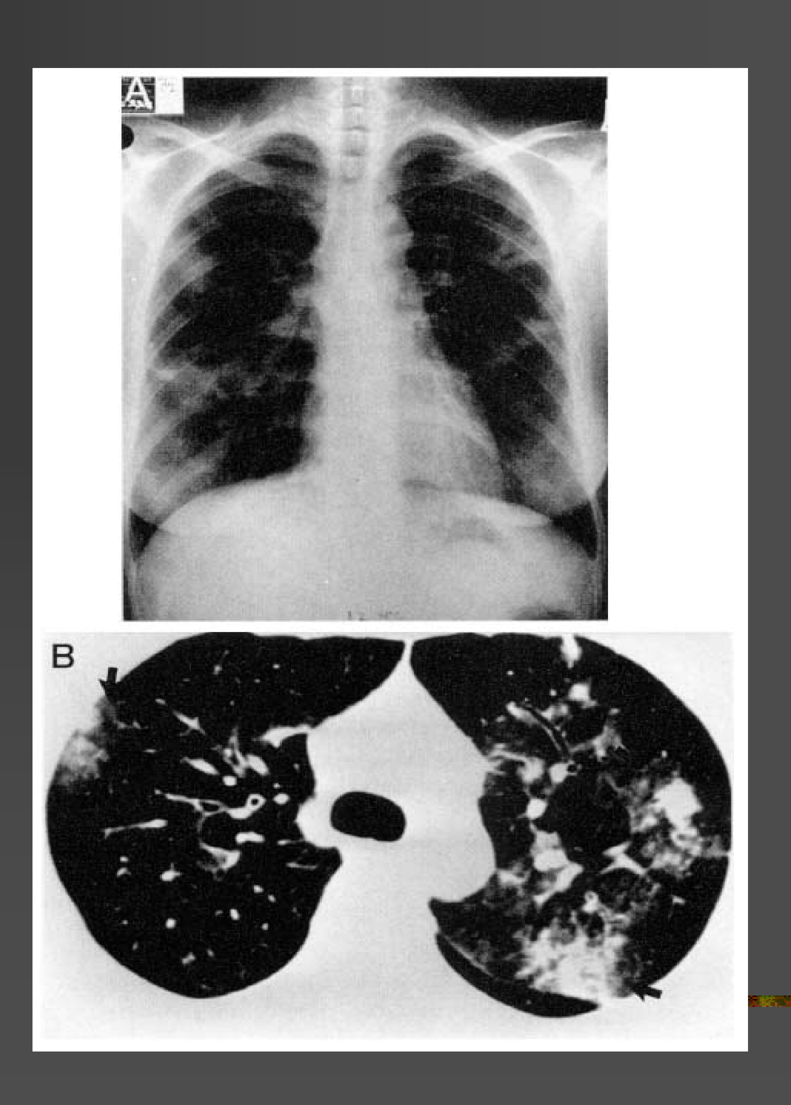
Figure 5. Pulmonary Hemorrhagic Alveolar Capillaritis in a Patient with ANCA-Associated Small-Vessel Vasculitis in Whom Severe Hemoptysis Developed.

There are numerous neutrophils in the alveolar septa and extensive hemorrhage into the alveolar spaces. (Hematoxylin and eosin, ×400.)

- Capilaritis pulmonar
- GN necrotizante pauci-inmune

Síndrome de Churg-Strauss





Órganos	PAM	GW	SCS
Pulmón	Tos, hemoptisis, infiltrados pulmonares, hemorragia pulmonar	Tos hemoptisis, nódulos cavitados, hemorragia pulmonar	Asma, infiltrados pulmonares
Riñón	GN rápidamente progresiva Proteinuria ± hematuria ± insuf. renal	GN rápidamente progresiva Proteinuria ± hematuria ± insuf. renal	HTA ± alteración del sedimento
ORL		Rinorrea sanguinolenta, úlceras nasales, sinusitis, otitis media, estenosis subglótica	Pólipos nasales, rinitis alérgica, sinusitis
piel	Púrpura, EN, úlceras, livedo reticular	Púrpura, EN, úlceras, livedo reticular	Púrpura, EN, úlceras, livedo reticular
articulación	Poliartralgias/poliartritis	Poliartralgias/poliartritis	Poliartralgias/poliartritis
ojos	Conjuntivitis, uveitis, epiescleritis	Conjuntivitis, uveitis, epiescleritis, proptosis ocular	Conjuntivitis, uveitis, epiescleritis
SN	Mononeuritis múltiple, polineuropatía	Mononeuritis múltiple, polineuropatía	Mononeuritis múltiple, polineuropatía
corazón	Pericarditis, miocarditis, arritmmias	Pericarditis, miocarditis, arritmmias	Pericarditis, miocarditis, arritmmias
sistémico	FOD, pérdida de peso	FOD, pérdida de peso	FOD, pérdida de peso

Características	PAM	GW	SCS
Afección vía respiratoria alta	No	95%	50-60%
Afección pulmonar	50-70%	85%	40-70%
Hemorragia pulmonar	10-50%	5-15%	< 3%
GN	90%	80%	10-25%
Afección GI	30%	< 5%	30-50%
Afección SN	60-70%	20-50%	70-80%
Afección cardíaca	10-15%	10%	10-15%
Granulomas	No	Si	Si
Eosinofilia	Rara	Rara	Si
ANCA	P-ANCA (MPO)	C-ANCA (PR3)	P-ANCA (MPO)

Vasculitis asociadas a ANCA
Objetivos Tratamiento

- Inducir la remisión de la enfermedad y mejorar la supervivencia
- Disminuir la morbilidad relacionada con la enfermedad
- Mantener la remisión y prevenir el daño orgánico secundario a las recidivas

Vasculitis ANCA +
Definición Subgrupos clínicos

Table 1 EUVAS disease categorization of ANCA-associated vasculitis[9]

Category	Definition
Localized	Upper and/or lower respiratory tract disease without any other systemic involvement or constitutional symptoms
Early systemic	Any, without organ-threatening or life-threatening disease
Generalized	Renal or other organ threatening disease, serum creatinine <500 μmol/L (5.6 mg/dL)
Severe	Renal or other vital organ failure, serum creatinine >500 μmol/L (5.6 mg/dL)
Refractory	Progressive disease unresponsive to glucocorticoids and cyclophosphamide

Vasculitis ANCA +
Limitaciones diagnósticas

- Diagnóstico basado en manifestaciones clínicas e histología, no en etiología
- ANCA:
  - no siempre + al diagnóstico
  - negativos en formas limitadas
  - pacientes en remisión pueden presentar ANCA +
- Solapamiento PAM/WG:
  - hemorragia pulmonar + GN necrotizante pauci-inmune
  - WG: MPO-ANCA +
  - PAM: PR3-ANCA +
- PAM englobadas en PAN en muchas series clínicas

Vasculitis ANCA +
Estratificación Tratamiento

- Inducción remisión:
  - Régimen clásico (NIH)
  - Regimenes alternativos
- Mantenimiento remisión
  - Régimen clásico
  - Regimenes alternativos
- Recidivas
- Resistencia al tratamiento: vasculitis refractarias

➢Disminuir la morbilidad relacionada con la enfermedad

➢Disminuir la toxicidad del tratamiento y las infecciones secundarias

Tratamiento Vasculitis ANCA + Recuerdo histórico

PDN 1960-1970

CF + PDN 1973 → Remisión : > 80%; recidivas 50%, Mortalidad 13% infecciones 46%

Régimes alternativos: MTX + PDN >1988

Pulsos de CF > 1988 → Remisión > 80%; menor toxicidad

Régimen de inducción + régimen de mantenimiento

Recomendaciones terapéuticas

Table 2 Clinical Trials

Induction	Maintenance
CYCLOPS[a]	CYCAZEREM[e]
NORAM[b]	IMPROVE[f]
MEPEX[c]	WEGET[g]
RITUXIMAB[d]	Co-TRIMOXAZOLE[h]

[d]Rituximab vs placebo for refractory AASV.
[e]Azathioprine vs CYT for remission maintenance.
[f]Mycophenolate mofetil vs CYT for remission maintenance.
[g]Etanercept vs CYT for remission maintenance.
[h]Co-trimoxazole vs placebo for remission maintenance.

Table 3. Prospective therapeutic trials coordinated by EUVAS

Trials	Design	Patient subgroup	Test limb	Control limb	End-point
First wave					
NORAM	RCT	Early systemic	MTX + PRED	CYC + PRED	Remissin
CYCAZAREM	RCT	Generalized	3 months CYC, then AZA	12 months CYC	Relapse
MEPEX	RCT	Severe renal	Plasma exchange	Intravenous methylprednisolone	Renal survival
SOLUTION	Single limb	Refractory	Antithymocyte globulin	–	Remission
Second wave					
CYCLOPS	RCT	Generalized	"Plus" CYC + PRED	Oral CYC + PRED	Disease-free period
MUPIBAC	RCT	WG, stable remission	Nasal mupirocin	Placebo	Relapse
REMAIN	RCT	Renal vasculitis, stable remission	AZA + PRED for 4 years	Stop treatment at 2 years	Relapse

AZA, azathioprine; CYC, cyclophosphamide; MTX, methotrexate; PRED, prednisolone; RCT, randomized controlled trial; WG, Wegener granulomatosis.

Table 3 Suggested schema for the management of ANCA-associated vasculitis, adapted and updated from Pallan et al[98]

Disease severity	EUVAS definition	Induction therapy	Maintenance therapy
Localized	Upper and/or lower respiratory tract disease without any other systemic involvement or constitutional symptoms	Methotrexate and steroids	Low-dose steroids plus azathioprine or leflunomide or methotrexate (+ trimethoprim-sulphamethoxazole also added in WG)
Early systemic	Any, without organ-threatening or life-threatening disease	Methotrexate or cyclophosphamide and steroids	Low-dose steroids plus azathioprine or methotrexate
Generalized	Renal or other organ threatening disease, serum creatinine <500 µmol/L (5.6 mg/dL)	Cyclophosphamide (or rituximab) and steroids	Low-dose steroids plus azathioprine Mycophenolate mofetil as second-line agent
Severe	Renal or other vital organ failure, serum creatinine >500 µmol/L (5.6 mg/dL)	Cyclophosphamide and steroids plus plasma exchange (rituximab instead of CYC)	Low-dose steroids plus azathioprine Mycophenolate mofetil as second-line agent
Refractory	Progressive disease unresponsive to glucocorticoids and cyclophosphamide	Deoxyspergualin, antithymocyte globulin, or rituximab	No consensus

Table 1 Recommendations for the induction of remission in Wegener's granulomatosis

Protocol	Disease stage	Dose	Category of evidence[a]	Grade of recommendations[a]	References
Cyclophosphamide (daily oral)[b]	Generalized[c]	2 mg/kg per day p.o.	Ib	A	Fauci 1983 [1]
					Hoffman 1992 [2] Guillevin 1997 [3] Reinhold-Keller 2000 [4] *Jayne 2003 [5]
Cyclophosphamide (pulse)[b]	Generalized[c]	15–20 mg/kg i.v. every 3rd week	Ia	A	*de Groot 2005 [6]
					Adu 1997 [7] Guillevin 1997 [3] *de Groot 2001 [8]
Methotrexate[b]	Early systemic[c], no life-threatening disease	0.3 mg/kg per week i.v., s.c. or p.o.	Ib	A	de Groot 1998 [9]
					Sneller 1995 [10] *de Groot 2005 [11**]
Trimethoprim/ sulfamethoxazole	Localized[c]	2 × 960 mg/day p.o.	IIa	A	*Reinhold-Keller 1996 [12]
Plasma exchange[d]	Severe[c]	40–60 ml/kg (4–7×)	Ib	A	*Gaskin 2002 [13]

[a]Based on the study(ies)* with the highest level of evidence or grade of recommendations according to definitions by Woolf [14].
[b]Plus prednisone (starting dose 1mg/kg).
[c]For definitions of disease stages see Table 4.
[d]Plus cyclophosphamide (daily oral) and prednisone (starting dose 1 mg/kg).

Advances in the therapy of Wegener's granulomatosis

Bernhard Hellmich, Peter Lamprecht and Wolfgang L. Gross

Curr Opin Rheumatol 18:25–32. © 2006

Table 2 Recommendations for the maintenance of remission in Wegener's granulomatosis

Protocol	Dose	Category of evidence[a]	Grade of recommendations[a]	References
Azathioprine[b]	2 mg/kg per day p.o.	Ib	A	*Jayne 2003 [5]
Methotrexate[b]	0.3 mg/kg per week i.v./p.o.	Ib	A	de Groot 1996 [15] Langford 1999 [16] Reinhold-Keller 2002 [17] *Metzler 2005 [18**]
Leflunomide[b]	30–40 mg/day	Ib	A	Metzler 2004 [19*] *Metzler 2005 [18**]
Trimethoprim/sulfamethoxazole[b]	2 × 960 mg/day p.o.	Ib	A	*Stegeman 1996 [20] Reinhold-Keller 1996 [12]
Mycophenolate mofetil[b]	2 g/day	IIc	B	Nowack 1999 [21] Haubitz 2002 [22] *Langford 2004 [23*]
Desoxyspergualin	0.5 mg/kg per day	III	C	*Schmitt 2005 [24]

[a]Based on the study(ies)* with the highest level of evidence or grade of recommendations according to definitions by Woolf [14].
[b]Prednisone should have been tapered to 7.5 mg/day or less.

EULAR Recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis

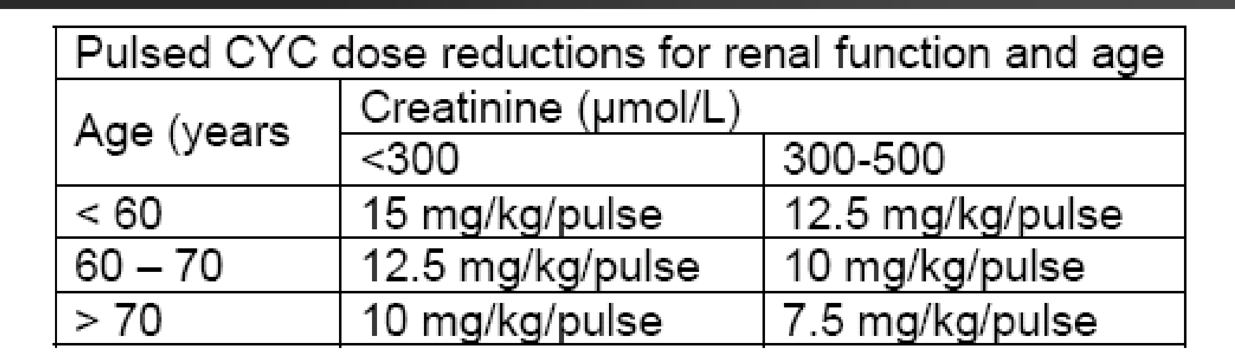
Chetan Mukhtyar, Loic Guillevin, Maria C Cid, Bhaskar Dasgupta, Kirsten de Groot, Wolfgang Gross, Thomas Hauser, Bernhard Hellmich, David Jayne, Cees GM Kallenberg, Peter A Merkel, Heiner Raspe, Carlo Salvarani, David GI Scott, Coen Stegeman, Richard Watts, Kerstin Westman, James Witter, Hasan Yazici and Raashid Luqmani

Ann Rheum Dis published online 15 Apr 2008;

6. We recommend a combination of cyclophosphamide (intravenous or oral) and glucocorticoids for remission-induction of generalised primary small and medium vessel vasculitis.

[Level of evidence 1A for WG and MPA, Grade of recommendation A]

[Level of evidence 1B for PAN and CSS, Grade of recommendation A]



Pulsed CYC dose reductions for renal function and age		
Age (years	Creatinine (µmol/L)	
	<300	300-500
< 60	15 mg/kg/pulse	12.5 mg/kg/pulse
60 – 70	12.5 mg/kg/pulse	10 mg/kg/pulse
> 70	10 mg/kg/pulse	7.5 mg/kg/pulse

In patients with PAN and CSS, the combination of cyclophosphamide and glucocorticoid achieves better control of disease as compared to glucocorticoid alone but the long term survival remains unchanged (45). This combination therapy also produces sustained remission of greater than 18 months (46). Pulsed intravenous cyclophosphamide has been used in PAN and CSS (47, 48) with equal efficacy and a lower incidence of adverse events compared to daily oral low-dose cyclophosphamide (48). These data are not easy to interpret because the trial comparing the two modes of administration (48) included patients who would currently be classified as having MPA (1).

ARTICLE | Annals of Internal Medicine

Pulse Versus Daily Oral Cyclophosphamide for Induction of Remission in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody–Associated Vasculitis

A Randomized Trial

Kirsten de Groot, MD; Lorraine Harper, MD, PhD; David R.W. Jayne, MD, PhD; Luis Felipe Flores Suarez, MD, PhD; Gina Gregorini, MD; Wolfgang L. Gross, MD; Rashid Luqmani, MD; Charles D. Pusey, MD, PhD; Niels Rasmussen, MD; Renato A. Sinico, MD; Vladimir Tesar, MD, PhD; Philippe Vanhille, MD; Kerstin Westman, MD, PhD; and Caroline O.S. Savage, MD, PhD, for the EUVAS (European Vasculitis Study Group)

Design: Randomized, controlled trial.

Setting: 42 centers in 12 European countries.

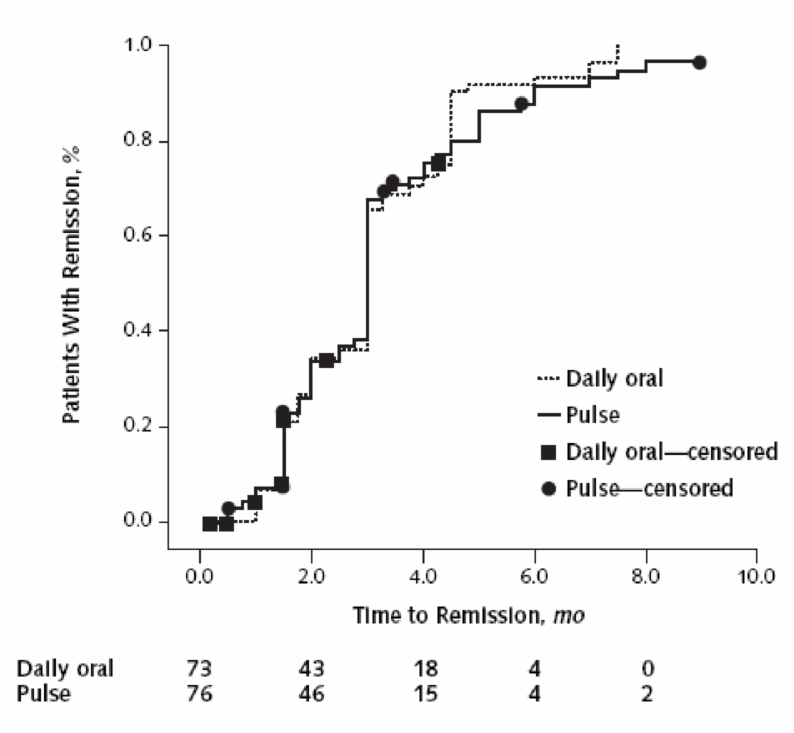
Patients: 149 patients who had newly diagnosed generalized ANCA-associated vasculitis with renal involvement but not immediately life-threatening disease.

Intervention: Pulse cyclophosphamide, 15 mg/kg every 2 to 3 weeks (76 patients), or daily oral cyclophosphamide, 2 mg/kg per day (73 patients), plus prednisolone.

Measurement: Time to remission (primary outcome); change in renal function, adverse events, and cumulative dose of cyclophosphamide (secondary outcomes).

Results: Groups did not differ in time to remission (hazard ratio, 1.098 [95% CI, 0.78 to 1.55]; $P = 0.59$) or proportion of patients who achieved remission at 9 months (88.1% vs. 87.7%). Thirteen patients in the pulse group and 6 in the daily oral group achieved remission by 9 months and subsequently had relapse. Absolute cumulative cyclophosphamide dose in th
greater than that in the pulse group (15.9
to 22.5 g] vs. 8.2 g [interquartile range,
0.001). The pulse group had a lower rat
ratio, 0.41 [CI, 0.23 to 0.71]).

Figure 2. **Time to remission (Kaplan–Meier curves) for the pulse and daily oral cyclophosphamide groups.**



Sample sizes are listed for each group; missing data are from patients who were withdrawn or died.

Table 3. **Adverse Events, by Treatment Group***

Event	Pulse Cyclophosphamide Group (n = 76)	Daily Oral Cyclophosphamide Group (n = 73)
Any adverse event		
Patients, *n (%)*	58 (77)	56 (77)
Episodes, *n*		
Mild or mo		
Severe or li		
Leukopenia, *n*		
All patients		
Patients with		
Episodes		
Infection, *n*		
All patients	20	21
Mild or mo	[illegible]	[illegible]
Severe or l		
New or wors		
Liver dysfunc		
Alopecia, *n*		
Hypersensitiv		
Osteoporosis		
Cancer, *n*		
Hemorrhagic		
Amenorrhea, *n*	1	0
Cataracts, *n*	0	3
Hypertension, *n*	0	2
Cardiovascular events (cerebrovascular accident or myocardial infarction), *n*	3	2
Pulmonary embolism or deep venous thrombosis, *n*	2	4
Other, *n*	15	18

* All numbers refer to number of episodes, except where specifically noted.

Limitations: The study was not powered to detect a difference in relapse rates between the 2 groups. Duration of follow-up was limited.

Conclusion: The pulse cyclophosphamide regimen induced remission of ANCA-associated vasculitis as well as the daily oral regimen at a reduced cumulative cyclophosphamide dose and caused fewer cases of leukopenia.

A Randomized Trial of Maintenance Therapy for Vasculitis Associated with Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibodies

David Jayne, F.R.C.P., Niels Rasmussen, M.D., Konrad Andrassy, M.D., Paul Bacon, F.R.C.P., Jan Willem Cohen Tervaert, Ph.D., Jolanta Dadonienė, Ph.D.,

N Engl J Med 2003;349:36-44.

155 pacientes CF v.o. + PDN 3-6 meses

93% remisión → 71 AZA, 73 CF hasta completar 12 meses → todos AZA hasta 18 meses

15.5% recidivas en AZA y 13.7% en CF

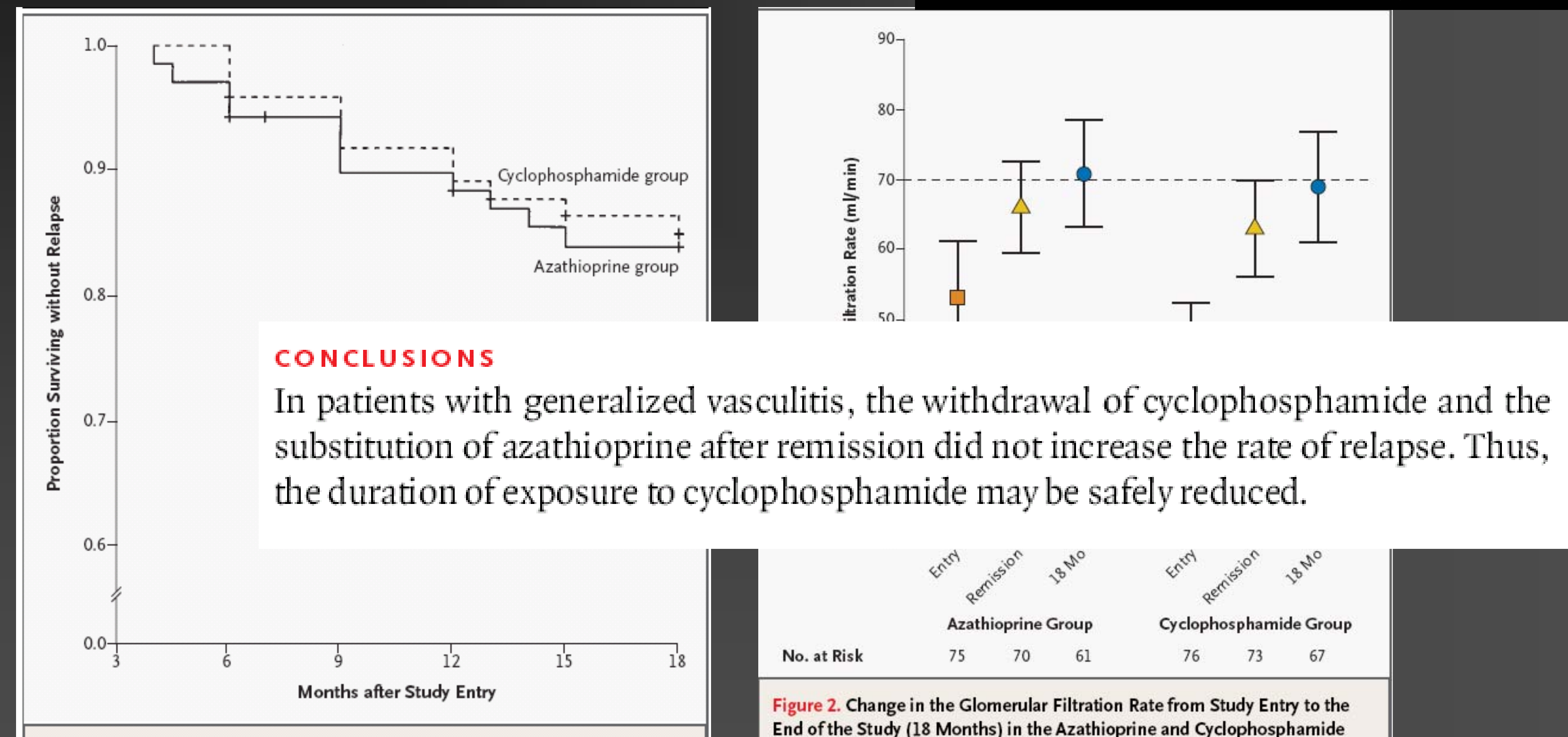


Figure 1. Kaplan–Meier Analysis of the Time to First Relapse in the Azathioprine and Cyclophosphamide Groups.
Plus signs represent withdrawals or deaths.

Figure 2. Change in the Glomerular Filtration Rate from Study Entry to the End of the Study (18 Months) in the Azathioprine and Cyclophosphamide Groups.
The dotted line represents the lower limit of the normal range. I bars represent the 95 percent confidence intervals.

CYCAZAREM

CYCAZAREM

EULAR Recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis

Chetan Mukhtyar, Loic Guillevin, Maria C Cid, Bhaskar Dasgupta, Kirsten de Groot, Wolfgang Gross, Thomas Hauser, Bernhard Hellmich, David Jayne, Cees GM Kallenberg, Peter A Merkel, Heiner Raspe, Carlo Salvarani, David GI Scott, Coen Stegeman, Richard Watts, Kerstin Westman, James Witter, Hasan Yazici and Raashid Luqmani

Ann Rheum Dis published online 15 Apr 2008;

10. We recommend remission-maintenance therapy with a combination of low dose glucocorticoid therapy and, either azathioprine, leflunomide or methotrexate.

[Level of evidence 1B for Azathioprine, Grade of recommendation A]
[Level of evidence 1B for Leflunomide, Grade of recommendation B]
[Level of evidence 2B for Methotrexate, Grade of recommendation B]

Table 3 Recommendations for the treatment of refractory disease in Wegener's granulomatosis

Protocol	Dose	Category of evidence[a]	Grade of recommendations[a]	References
Intravenous immunoglobulin	5 × 400 mg/kg i.v.	Ib	A	*Jayne 2000 [26]
Etanercept[b]	25 mg twice weekly	IIc	B	*Stone 2001 [27]
Infliximab[b]	5 mg/kg twice monthly	IIc	B	Lamprecht 2002 [28] *Booth 2004 [29**]
Rituximab[b]	375 mg/m^2 per week for 4 weeks	III	B	*Keogh 2005 [30**]
Desoxyspergualin	0.5 mg/kg per day	IIc	B	*Birck 2003 [31]
Azathioprine (pulse)	1200 mg i.v. monthly, 2 mg/kg in weeks 2 and 3	III	B	*Aries 2004 [32*]
Antithymocte globulin	5 mg/kg i.v. for 10 days	III	C	*Schmitt 2004 [33*]

[a]Based on the study(ies)* with the highest level of evidence or grade of recommendations according to definitions by Woolf [14].
[b]Plus standard therapy (cyclophosphamide and prednisone).

Hellmich et al. Advances in the therapy of Wegener's granulomatosis. Curr Opin Rheumatol 2006

¿Cual debe ser la duración del tratamiento de mantenimiento de remisión?

¿Cuándo debe suspenderse el tratamiento inmunosupresor?

EULAR Recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis

Chetan Mukhtyar, Loic Guillevin, Maria C Cid, Bhaskar Dasgupta, Kirsten de Groot, Wolfgang Gross, Thomas Hauser, Bernhard Hellmich, David Jayne, Cees GM Kallenberg, Peter A Merkel, Heiner Raspe, Carlo Salvarani, David GI Scott, Coen Stegeman, Richard Watts, Kerstin Westman, James Witter, Hasan Yazici and Raashid Luqmani

Ann Rheum Dis published online 15 Apr 2008;

Remission maintenance therapy should be continued for at least 18 months (especially in WG) (31). Recently published guidelines by the British Society for Rheumatology recommend therapy for at least 24 months (68). Early cessation of therapy is associated with an increased risk of relapse (33). The role of serial ANCA testing to guide therapy is controversial (69-71). Some studies have shown that patients in whom the ANCA titres persist, rise four-fold or become positive have a higher incidence of relapse (64, 69), while other studies have not shown this association. (71)

BSR and BHPR guidelines for the management of adults with ANCA associated vasculitis

C. Lapraik[1], R. Watts[2,3], P. Bacon[4], D. Carruthers[5], K. Chakravarty[6], D. D'Cruz[7], L. Guillevin[8], L. Harper[9], D. Jayne[10], R. Luqmani[11], J. Mooney[12], D. Scott[1,2]
on behalf of the BSR and BHPR Standards, Guidelines and Audit Working Group

Rheumatology 2007;46:1615–1616

6. Maintenance therapy

Following achievement of successful remission, cyclophosphamide should be withdrawn and substituted with either azathioprine or methotrexate (A). Mycophenolate or leflunomide may be used as alternatives for intolerance or lack of efficacy of azathioprine or methotrexate (C). Patients should continue maintenance therapy for at least 24 months following successful disease remission (B). Patients with Wegener's granulomatosis or patients who remain ANCA positive should continue immunosuppression for up to 5 years (C).

Review article: Progress of treatment in ANCA-associated vasculitis

DAVID JAYNE

NEPHROLOGY 2009; 14, 42–48

REMISSION MAINTENANCE THERAPY

[15] The strongest predictor for relapse is withdrawal of therapy and in the absence of maintenance therapy a higher previous cumulative cyclophosphamide exposure is associated with a reduced relapse rate.[20,34] This suggests that maintenance immunosuppression should be continued for several years to prevent relapse especially in those with persistently positive ANCA. Maintenance protocols have combined an immune suppressive with low-dose corticosteroid. Therapeutic studies that have withdrawn corticosteroid have reported a higher relapse rate than those that have not but this question has not been directly examined.[6,34]

Vasculitis ANCA +
Pronóstico

- Factores de mal pronóstico:
  - FFS ≥ 1: afección renal, cardíaca, intestinal, cerebral o pulmonar (hemorragia alveolar)
  - edad avanzada al diagnóstico (>52 años o > 60 años)
  - PR3-ANCA +
  - WG sin afección ORL
  - cifras creatinina > 1.7 mg/dl

Hogan SL. Prognostic markers in patients with ANCA-associated MPA and glomerulonephritis. J Am Soc Nephrol 1996

Krafic SS et al. Wegener's granulomatosis in the elderly. Chest 1996

Guillevin et al. Prognostic factors in PAN and Churg-Strauss. A prospective study in 342 patients. Medicine (Baltimore) 1996

Bligny D et al. Predicting mortality in systemic Wegener's granulomatosis: a survival analysis based on 93 patients. Arthritis Rheum 2004

VASCULITIS ANCA +
Pronóstico

- Factores mal pronóstico (FFS):
  - Afección cardiaca
  - Afección gastrointestinal
  - Insuficiencia renal (creat > 1.6 mg/dl)
  - Proteinuria > 1 gr/día
  - Afección SNC

    - FFS =0: 12% mortalidad a 5a
    - FFS =1: 25% mortalidad
    - FFS >3: 45% mortalidad

Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. Guillevin L et al. Ann Intern Med 1998

Vasculitis ANCA +
Pronóstico

- 93 pacientes WG
  - Remisión
    - completa 54%
    - parcial: 44%
    - Refractarios: 2%
  - Recidivas: 45%
    - 44% >1 brote
    - Tiempo medio brote: 20 meses (4 meses-8 años)
  - Supervivencia media a 5 años: 74%
  - Muerte: 27% (25/93)
    - VL no controlada: 24% (6 pacientes)
    - Infecciones: 48% (12 pacientes)

Tratamiento: 95% PDN + CF (bolus 67%, oral 3%)

Follow-up: 4.5 años (4m-8a)

Bligny D et al. Predicting mortality in systemic Wegener's granulomatosis: a survival analysis based on 93 patients. Arthritis Rheum 2004

Vasculitis ANCA +
Pronóstico

- Factores de mal pronóstico:
  - edad > 52 años al diagnóstico (supervivencia a 5 a: 62% vs 86%)
  - ausencia de afección ORL

- Supervivencia a los 5 años:
  - WG < 52 años al diagnóstico + afección ORL: 88%
  - WG > 52 años o sin afección ORL: 73%
  - WG > 52 años sin afección ORL: 27%

Bligny D et al. Predicting mortality in systemic Wegener's granulomatosis: a survival analysis based on 93 patients. Arthritis Rheum 2004

Vasculitis ANCA +
Pronóstico

- 350 pacientes: 17% WG, 58% PAM
- Remisión: 77%
- Tratamiento:
  - 86% PDN + CF (bolus 54%, oral 46%)
  - 7.7% (23 pacientes): plasmaféresis (hemorragia alveolar)
  - 23% refractarios:
    - cifras creatinina elevadas
    - cronicidad
    - esclerosis en biopsia renal
- Recidivas: 42% en 2 años
- Follow-up: 49 m (1m-18 a)

Factores predictivos de recidiva:
sexo femenino
raza negra
edad avanzada
anti-PR3 +

Hogan SI et al. Predictors of relpse and treatment resitance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated small vessel vasculitis. Ann Intern Med 2005

Annals of Internal Medicine | Article

Predictors of Relapse and Treatment Resistance in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody–Associated Small-Vessel Vasculitis

Susan L. Hogan, PhD, MPH; Ronald J. Falk, MD; Hyunsook Chin, MPH; Jianwen Cai, PhD; Caroline E. Jennette, MSW; J. Charles Jennette, MD; and Patrick H. Nachman, MD

Contribution

This study followed 350 patients with ANCA-associated vasculitis for a median of 49 months. Of 258 patients attaining remission, 109 (42%) relapsed. Upper or lower respiratory tract disease and proteinase-3 ANCA seropositivity were associated with increased risk for relapse. Of 334 treated patients, 77 (23%) had progressive disease despite treatment. Severe kidney disease, black ethnicity, and female sex were associated with an increased risk for treatment resistance.

Conclusions: Female or black patients, or those with severe kidney disease, may be resistant to initial treatment more often than other patients with ANCA-associated small-vessel vasculitis. Increased risk for relapse appears to be related to the presence of lung or upper airway disease and anti-PR3 antibody seropositivity.

Ann Intern Med. 2005;143:621-631. www.annals.org
For author affiliations, see end of text.

Table 2. Multivariable Predictors of Treatment Resistance and Relapse

Predictor	Prediction of Treatment Resistance (*n* = 334)*		Prediction of Relapse (*n* = 258)†	
	Odds Ratio (95% CI)‡	*P* Value‡	Hazard Ratio (95% CI)‡	*P* Value‡
Age per 10 years	1.20 (0.97–1.48)	0.093	0.94 (0.84–1.06)	0.31
Female versus male	1.80 (1.01–3.30)	0.048	1.05 (0.70–1.56)	0.97
Black versus nonblack	3.10 (1.19–7.85)	0.013	1.70 (0.83–3.90)	0.163
Antiproteinase-3 vs. antimyeloproteinase antibody status§	0.47 (0.25–0.90)	0.023	1.87 (1.11–3.14)	0.022
Wegener granulomatosis vs. kidney-limited	0.49 (0.11–2.15)	0.34	1.28 (0.53–3.11)	0.45
Microscopic polyangiitis vs. kidney-limited	0.55 (0.22–1.39)	0.20	1.08 (0.51–2.27)	0.87
Lung involvement	1.46 (0.64–3.36)	0.37	1.71 (1.04–2.81)	0.034
Upper respiratory involvement	0.69 (0.29–1.63)	0.39	1.73 (1.04–2.88)	0.030
Skin involvement	0.89 (0.39–2.02)	0.78	1.41 (0.85–2.32)	0.182
Serum creatinine level per µmol/L‖¶	1.28 (1.16–1.39)	<0.001	1.01 (0.91–1.13)	0.82
Chronicity score per unit change (0 to 16)¶	1.14 (1.10–1.25)	0.010	0.99 (0.98–1.09)	0.98
Activity score per unit change (0 to 24)¶	1.11 (1.00–1.23)	0.052	1.00 (0.93–1.01)	0.97
Vascular sclerosis score per unit change (0 to 4)¶	1.55 (1.10–1.19)	0.013	1.00 (0.75–1.33)	0.97

* Estimated using logistic regression.
† Estimated using cause-specific proportional hazards models.
‡ Evaluated in a model that controlled for all other measures identified by backward selection except where noted.
§ "Antiproteinase-3" also encompasses cytoplasmic antineutrophil cytoplasmic antibodies, and "antimyeloproteinase" encompasses perinuclear cytoplasmic antibodies.
‖ Peak serum creatinine level at diagnosis.
¶ Models controlling for serum creatinine level did not control for renal biopsy variables; models controlling for renal biopsy variables did not control for serum creatinine level and included only patients who underwent a renal biopsy.

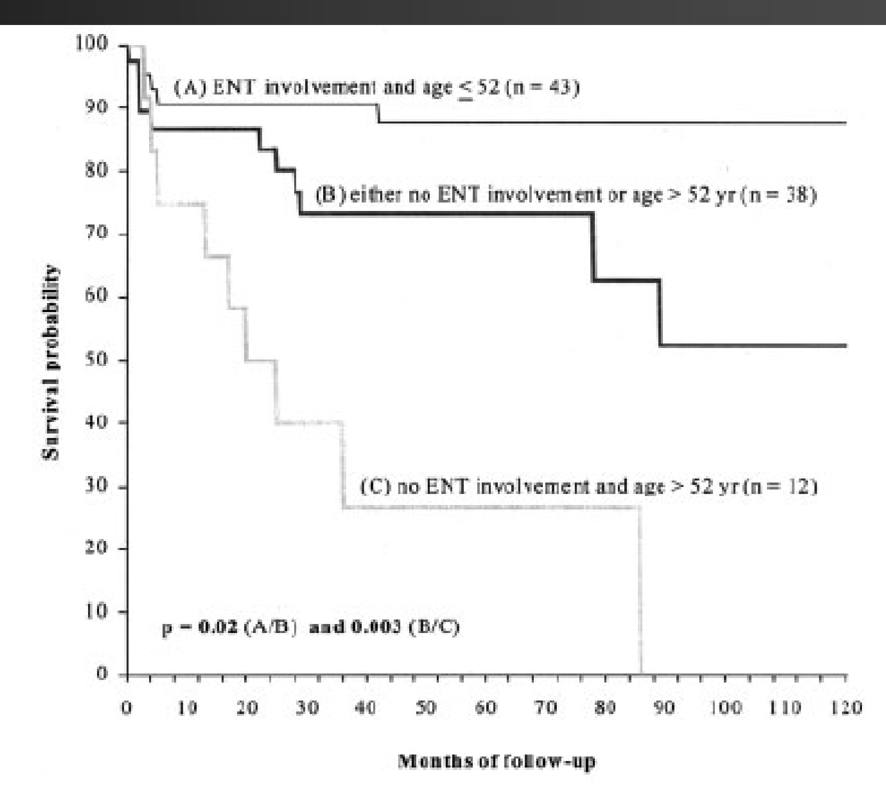


Figure 2. Survival probability according to the age and the presence or absence of earn, nose, and throat (ENT) involvement at diagnosis in 93 patients with systemic Wegener's granulomatosis.

Recomendaciones

- Inducción de remisión con el inmunosupresor menos tóxico, en función de forma clínica de presentación
- Si se administra CF mejor en pulsos i.v. que v.o. (3-6 meses)
- Si persiste actividad de la enfermedad con CF en pulsos cambiar a CF v.o.
- disminución lenta de CS (dosis no <20mg/día al 3º mes de tratamiento)

Recomendaciones

- Estratificación del tratamiento en función de los factores pronósticos (edad, órganos afectos y forma clínica, daño residual)
- Supresión del tratamiento inmunosupresor tras al menos 2 años (no antes de 18 meses tras lograr inducción de remisión). Pendiente resultados estudio REMAIN.
- Prevención de la recidiva: valorar tratamiento de la actividad persistente de bajo grado con AZA, MMF o MTX
- No existe evidencia científica que avale la administración prolongada (crónica) de inmunosupresores